

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG
BIOPHYSIKALISCHER EIGENSCHAFTEN
DES ZERVIXSCHLEIMS
FERTILER UND STERILER FRAUEN**

Werner Hofmiller

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med. J.Zander

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG BIOPHYSIKALISCHER EIGENSCHAFTEN
DES ZERVIXSCHLEIMS FERTILER UND STERILER FRAUEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Hofmiller

aus

Augsburg

1976

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München



Berichterstatter: Prof. Dr.med. F. Zimmer

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. J. Zander

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1.6.1976

Meinen Eltern

1. Einleitung

1.1. Häufigkeit der Sterilität	1
1.2. Verteilung der Sterilitätsursachen	1
1.3. Zervikale Ursachen der Sterilität	
1.3.1. Hormonelle und nervöse Einflüsse auf die Zervix	2
1.3.2. Bedeutung der Zervix für die Kon- zeption	3
1.3.3. Die Rolle der Zervix in der Sterilität	4
1.4. Funktionen der Zervix und ihre Störungen	
1.4.1. Ausfilterung funktionell minder- wertiger Spermien	5
1.4.2. Passiver Spermientransport in der Zervix	6
1.4.3. Einfluß der Zervix auf die Spermien- wanderung	7
a) Anatomische Veränderungen der Zervix, die die Spermigration behindern	7
b) Einfluß des Zervixschleims auf die Spermigration	8
1.5. Zyklische Veränderungen des Zervixschleims	
1.5.1. Sekretionsrate	9
1.5.2. Optische Eigenschaften	9
1.5.3. Spezifische Dichte	10
1.5.4. Grobe Zusammensetzung	10
1.5.5. Wasserstoffionenkonzentration	10
1.5.6. Arborisation	11
1.5.7. Rheologische Eigenschaften des Zer- vixschleims	13
1.6. Funktionen des mittzyklischen Zervixschleims	
1.6.1. Der Zervixschleim als Spermien- reservoir	19
1.6.2. Beeinflussung der Spermienwanderung	19

1.7. Biochemie des Zervixschleims	21
1.8. Struktur des Zervixschleims und ihr Einfluß auf die Spermigration	27
1.9. Pathologische Veränderungen des Zervixschleims als mögliche Sterilitätsursache	31
2. Methodik	35
3. Ergebnisse	41
4. Diskussion	50
a) Menge	50
b) Wasserstoffionenkonzentration	52
c) Spinnbarkeit	55
d) Transparenz	57
e) Wassergehalt	58
f) Kristallisation	60
g) Trocknungsphaenomene unter dem Deckglas	62
5. Abbildungen	68
6. Zusammenfassung	84
7. Literaturverzeichnis	86

1. Einleitung

Die Diagnostik und Therapie der weiblichen Sterilität bekommt im gynäkologisch-geburtshilflichen Fachbereich einen immer höheren Stellenwert, da einerseits jede Frau durch ungewollte Kinderlosigkeit in ihrem Selbstwertgefühl erheblich beeinträchtigt ist, andererseits die ständig rückläufigen Geburtenzahlen in den Ländern der westlichen Welt den Arzt zur Aktivität zwingen.

1.1 Häufigkeit der Sterilität

Die Häufigkeit ungewollt kinderloser Ehen wird von BICKENBACH und DÖRING mit 10 - 15% angegeben. Ein weiterer Teil der Ehen - etwa 10% - bleibt beabsichtigt kinderlos. In 10% der Fälle sind es Störungen der Konzeptionsfähigkeit, mit denen der Gynäkologe in seiner Sprechstunde konfrontiert wird. Dabei sind jedoch nur 40 - 45% der Ehesterilitäten durch die Frau verursacht, während bei 35 - 40% der Grund für das Ausbleiben einer Konzeption beim Mann zu suchen ist und 10 - 20% ungeklärt bleiben.

1.2 Verteilung der Sterilitätsursachen

Hinsichtlich der Verteilung der Sterilitätsursachen auf die verschiedenen Organe der Frau differieren die Angaben in der einschlägigen Literatur erheblich. Grund hierfür sind Unterschiede in der sozialökonomischen Struktur, der Altersverteilung, geographischer und rassischer Gegebenheiten des jeweils untersuchten Kollektivs sowie der verwendeten Normalwerte der einzelnen Untersuchungsmethoden (SCHREINER). Tabelle 1.1 gibt Aufschluß über die Verteilung der Sterilitätsursachen bei drei verschiedenen Patientenkollektiven:

Ursache	BICKENBACH	GRUBER	STEINBERG
ovariell	41,9%	23,7%	32%
tubar	29,0%	30,7%	38%
uterin	6,7%	5,3%	34%
zervikal	3,6%	14,0%	44%
vaginal	4,9%	7,9%	-
psychisch	0,6%	-	-
extragenital	1,2%	-	12%
"idiopathisch" (ohne Befund)	12,0%	18,4%	-

Tab.1.1 Verteilung der Sterilitätsursachen bei 3 verschiedenen Kollektiven von 2068 (BICKENBACH), 106 (GRUBER) und 100 Frauen (STEINBERG)

Unter den endokrinen Sterilitätsfaktoren spielen Anovulation und Corpus-luteum-Insuffizienz (nach SCHREINER 15 - 33% aller Sterilitätspatientinnen!) eine maßgebliche Rolle. Dabei kann die primäre Störung irgendwo auf der Achse Hypothalamus - Hypophyse - Ovar oder in einem anderen endokrinen Organ liegen. Meist liegt gleichzeitig eine Oligo-bis Amenorrhoe vor, ein Symptom, das die Patientinnen oft in die gynäkologische Sprechstunde führt, noch bevor Kinderwunsch besteht. Die Frequenz der Ursachen, die verschiedenen endokrinen Drüsen betreffend, ist bei primären und sekundären Amenorrhoeen außerordentlich verschieden (KAISER). Tabelle 1.2 macht dies deutlich:

Ursache (% des Gesamtkollektiv)	Amenorrhoe	
	primäre	sekundäre
Intersexualität	37,0%	-
zentral	14,0%	78,0%
hypophysär	6,0%	1,2%
ovariell	17,0%	9,0%
Endokrinopathien	7,0%	7,0%
peripher	19,0%	4,8%

Tab.1.2 Verteilung der Ursachen primärer und sekundärer Amenorrhoeen nach ihrer Häufigkeit (nach KAISER)

Da Funktionsstörungen der Ovarien immer auch Störungen der Schleimsekretion der Zervix zur Folge haben, liegt der Anteil der -primär und sekundär- zervikal bedingten Sterilitäten weitaus höher als von den meisten Autoren angegeben wird. Ohnehin finden sich in 60% der Sterilitätsfälle 2 oder mehrere ursächliche Faktoren (SCHREINER). Auf diese Weise läßt sich auch die von STEINBERG gegebene Verteilungsstatistik (s.Tab. 1.1) erklären.

1.3 Zervikale Ursachen der Sterilität

1.3.1 Hormonelle und nervöse Einflüsse auf die Zervix

Wie im vorangegangenen Abschnitt bereits angedeutet wurde,

sind die Verhältnisse bei den Sterilitätsursachen wegen der vielfachen funktionellen Zusammenhänge sehr komplex, sodaß die Trennung in einzelne "Faktoren" strittig erscheint. Der Funktionskreis Zwischenhirn - Hypophyse - Ovar und sein Einfluß auf die peripheren Erfolgsorgane soll in der nachstehenden Abbildung anschaulich gemacht werden:

mögliche Störungen:

zentral

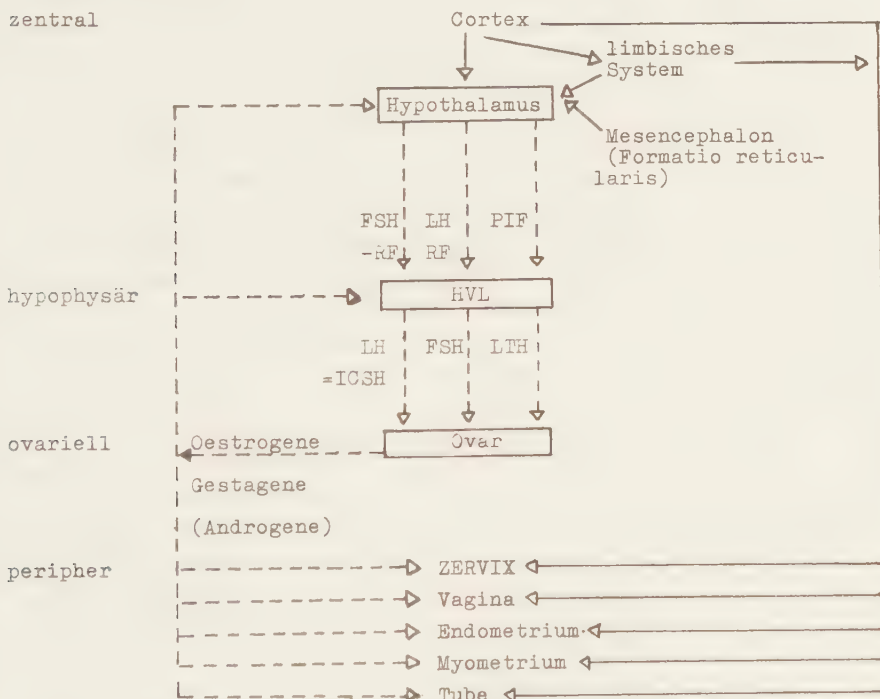


Abb. 1.1 Hormonelle (---->) und nervöse (—>) Einflüsse auf die peripheren Erfolgsorgane des weibl. Genitaltraktes (modifiziert nach SCHREINER)

1.3.2 Bedeutung der Zervix für die Konzeption

Die Konzeption ist ein Ereignis, das erst durch Zusammenwirken

einer Reihe von Organen und Organfunktionen möglich wird. Die Zervix stellt dabei nur einen von vielen Faktoren dar, von denen der Eintritt einer Empfängnis abhängt. Durch die Vielfalt ihrer Funktionen, worin sie von keinem anderen Organ des Genitalbereiches übertroffen werden dürfte, kommt ihr jedoch eine zentrale Rolle beim Konzeptionsvorgang zu.

Wie aus Abb. 1.1 ersichtlich wird, steht die Zervix in enger funktioneller Beziehung zu endokrinen Organen, die ihrerseits ebenfalls ihren notwendigen Beitrag zum Prozeß der Reproduktion leisten. Dieser Abhängigkeit von hormonellen und nervösen Einflüssen ist es zuzuschreiben, daß die Zervix bei allen zentralhypophysär-ovariellen Fehlsteuerungen mitbetroffen ist. Aus all diesen physiologischen Aspekten heraus und aus der Tatsache, daß die Zervix in der Kette peripherer Hormonwirkungen das wohl empfindlichste Glied darstellt, wird ihre hohe "Störanfälligkeit" verständlich. Spricht man daher verallgemeinernd vom Zervix-Faktor, so drückt sich darin noch lange keine exakte Diagnose aus, da dieser Terminus ein breites Spektrum von Sterilitätsursachen umfaßt, bei denen die Zervix unter Umständen nur als Glied einer funktionellen Einheit in die Konzeptionsstörung verwickelt ist.

1.3.3 Die Rolle der Zervix in der Sterilität

Der Verbleib der Spermatozoen, die in der Vagina deponiert werden, hängt zum großen Teil vom anatomischen und funktionellen Zustand der Cervix uteri ab. Die Bedeutung des Zervix-faktors in der Sterilität wird durch eine umfangreiche Literatur hervorgehoben und dokumentiert (BELLER, BERGMAN 1959, COHEN 1969, DAVAJAN 1969, GIBBONS 1969, GRANT, HAFEZ, KÜHNELT, MARCUS 1963, 1969, ROLAND 1969, SHETTLES 1969, STEINBERG, STEVENSON). STEINBERG und MARCUS (1969) gehen so weit, den Anteil der Frauen, bei denen die Zervix als primäres Konzeptionshindernis in Frage kommt oder sekundär an der Sterilität ursächlich beteiligt ist, mit einem Drittel bis der Hälfte aller Sterilitätspatientinnen anzugeben. Die Ansicht über die Bedeutung der Zervix in der Sterilität hat sich jedoch erst in den vergangenen 40 Jahren in dieser Richtung gebildet. Bis dahin waren Berichte, die auf einen Zusammenhang zwischen Zervix

und Sterilität verwiesen, nur sehr spärlich. Zwar behauptete SIMS schon 1868, daß die häufigste Ursache weiblicher Sterilität bei der Zervix liege. Doch sollten erst ein halbes Jahrhundert später die bahnbrechenden Arbeiten von SEGUY, SIMONNET VINEUX (1933, 1933a) in Frankreich, bzw. die fast gleichzeitig von MILLER und KURZROK (1932) in Amerika veröffentlichten Studien eine Welle extensiver Forschung in Gang setzen, die noch bis zum heutigen Tag anhält und jährlich neue fundamentale Tatsachen ans Licht bringt, die letztlich alle belegen, wie recht SIMS hatte. Veränderungen in der Anatomie der Zervix oder ihrer Funktion gehören in der Tat zu den häufigsten Ursachen weiblicher Infertilität und Sterilität.

1.4 Funktionen der Zervix und ihre Störungen

Für eine Befruchtung ist es notwendig, daß die Spermatozoen durch die Zervix wandern, und eine normale Schwangerschaft erfordert den normalen Verschuß der Zervix. Anatomische Veränderungen oder funktionelle Störungen der Zervix können in einer Sterilität resultieren, und eine Insuffizienz des inneren Muttermundes begünstigt das Auftreten von Frühgeburt oder habituellem Abort. Damit sind die beiden wesentlichen Funktionen der Zervix im Umriß angedeutet, von denen jedoch die letztere, d.h. die mechanische Verschußfunktion für die Gebärmutter, im Rahmen dieser Arbeit, die sich ausschließlich mit Störungen der Konzeptionsfähigkeit befaßt, unberücksichtigt bleiben soll.

1.4.1 Ausfilterung funktionell minderwertiger Spermien

Um das befruchtungsfähige Ei zu erreichen, müssen die Spermatozoen einen relativ langen Weg durch Cervix und Corpus uteri und die Tuben zurücklegen. Die Distanz vom äußeren Muttermund bis zum ampullären Ende der Tube beträgt etwa 19 cm. Morphologisch abnorme und/oder wenig bewegliche Spermien bleiben dabei auf der Strecke. Der prozentuale Anteil abnormer Spermatozoen ist deshalb im Corpus viel geringer als vergleichsweise im ursprünglichen Ejakulat (BERGFAN 1955, 1959; DAVAJAN 1967, 1970). Es muß angenommen werden, daß Spermatozoen mit normaler Beweglichkeit und Morphologie, die die Tuben errei-

chen, hinsichtlich ihres Erbguts denen überlegen sind, die auf der Strecke geblieben sind (BERGMAN 1959). Insofern kann die Zervix also auch als Filterorgan minderwertiger Spermien angesehen werden.

1.4.2 Passiver Spermientransport in der Zervix

Unser Wissen über den Spermientransport beim Menschen ist bislang nur lückenhaft. So ist z.B. nicht bekannt, wie lange die Spermatozoen brauchen, um das ampulläre Ende der Tube zu erreichen. Die Angaben hierüber liegen zwischen 30 Minuten und 60 Stunden. Am wahrscheinlichsten erscheint uns das Ergebnis von BROWN, der bei menschlichen Operationspräparaten 68 Minuten nach Injektion von Sperma in den Zervikalkanal Spermien am Fimbrienende der Tuben gefunden hat. Inwieweit sich jedoch solche in-vitro-Versuche auf die Verhältnisse in vivo übertragen lassen, muß dahingestellt bleiben. Auch über die Rolle, die die Geschwindigkeit der Spermatozoen für die Befruchtung spielt, ist bisher wenig bekannt. Ebenso muß die Frage offen bleiben, ob die Spermien die Eizelle ausschließlich aus eigener Kraft erreichen oder ob, bzw. wenn ja, inwieweit passive Transportmechanismen hierbei im Spiel sind. Für letztere könnten Kontraktionen der glatten Muskulatur des Uterus bei der Kohabitation verantwortlich gemacht werden, die durch Oxytocin und/oder Prostaglandine hervorgerufen werden (DAVAJAN 1970, MARCUS 1969). Für diese Hypothese sprechen einige bemerkenswerte Befunde. AMERSBACH und TRAPL konnten im Cavum des Uterus post coitum inerte Kohle - bzw. Karminpartikel nachweisen, die sie vorher in die Scheide eingebracht hatten. IERLOFF (1964) fand, daß ein Sims-Hühner-Test, der länger als 48 Stunden nach Kohabitation durchgeführt wurde, keine Unterschiede mehr zwischen fertilen und sterilen Paaren erkennen ließ. Dies mag für die Durchführung des postkoitalen Tests bedeutsam sein, bei dem ja ein passiver Spermientransport möglichst ausgeschlossen sein soll. Schließlich wurden bei zahlreichen Tierversuchen auch nicht bewegliche Spermatozoen und Samenplasma in den oberen Partien des Genitaltraktes gefunden. Unbeantwortet ist schließlich die Frage nach einer Chemotaxis des Zervixsekrets auf die Spermatozoen. Jedoch nicht nur der

Zervixschleim selbst, sondern auch Flüssigkeit aus dem geplatzen Follikel, den Tuben oder dem Peritoneum könnten für eine Aktivierung der Spermatozoen verantwortlich gemacht werden (DAVAJAN 1970). Zusammenfassend kann gesagt werden, daß alles, was wir bis heute über den Spermientransport beim Menschen wissen, auf den schmalen Nenner gebracht werden kann, daß die Spermatozoen bei der Befruchtung die Tuben erreichen. Gelingt ihnen dies jedoch nicht, so sitzt der Block meistens in der Zervix.

1.4.3 Einfluß der Zervix auf die Spermienwanderung

Die Spermigration durch die Zervix kann auf verschiedene Weise blockiert werden. Die Obstruktion kann auf teilweisen Verschuß des Zervikalkanals, oder auf Veränderungen in der Konsistenz und Beschaffenheit des Zervixsekrets zurückzuführen sein. Damit sind bereits die beiden prinzipiellen Ursachen angesprochen, die allen zervikal bedingten Konzeptionsstörungen zugrundeliegen: anatorische Veränderungen der Zervix, und pathologische Veränderungen der Eigenschaften des Zervixschleims, die sich negativ auf den Aufenthalt und/oder die Wanderung der Spermatozoen in der Zervix auswirken.

Anatorische Veränderungen der Zervix, die die Spermigration behindern

Anatomische Anomalien der Zervix können angeboren oder erworben sein und zu mechanischen Hindernissen für die Spermigration aber auch zu Störungen der Zervixdrüsenfunktion führen. Eine Obstruktion des Zervikalkanals kann durch Synechien, Stenosen, Polypen und Tumoren verursacht werden; aber auch stark ausgeprägte Anteflexiones und Retroflexiones können die Zervix undurchgängig machen (PALMER 1950, AYALA 1965). Störungen der sekretorischen Leistung der Zervix als Folge von anatomischen Veränderungen sind z.B. durch eine Cervicitis möglich. Sie kann zur teilweisen oder völligen Zerstörung der Endozervixdrüsen führen (BERGMAN 1959). Elektrokoagulation der Zervix, wie sie manchmal bei der Behandlung hartnäckiger Cervicitis durchgeführt wird, kann zu demselben Ergebnis führen (BUXTON und SOUTHAN). Durch Konisation wird

ein großer Teil der Zervixdrüsen entfernt. Folge aller genannten Schäden ist eine Verminderung der zervikalen Mucussekretion; letztere kann auch durch Verlegung der Drüsenausführungsgänge durch Ovula Nabothi in der Portio bedingt sein (ROLAND 1969), und schließlich können Zervixrisse oder ein stark klaffender Muttermund zu Störungen der Schleimbildung in der Zervix führen (BICKENBACH).

Einfluß des Zervixschleims auf die Spermigration

Vor mehr als 100 Jahren, 1868, forderte SIMS, daß man sich bei der Erforschung der Sterilitätsursachen immer auch die Frage stellen müsse, ".....whether the secretions of the cervical mucus are favorable or not, and the viability of the spermatozoa". Dies legte den Grundstein für den Spermienmigrations-test, der heute nach ihm benannt ist. 1913 arbeitete HUHNER diesen Test weiter aus und behauptete auch, daß der Zervixschleim in mancher Weise verantwortlich wäre für das Ausbleiben der Konzeption. In der Tat stellt die Beschaffenheit und Zusammensetzung des Zervixsekrets den entscheidenden Faktor dar, von dem der Aufenthalt, die Überlebensdauer und die Wanderung der Spermien im weiblichen Genitaltrakt abhängen.

1.5. Zyklische Veränderungen des Zervixschleims

Die Quantität und die biophysikalischen Eigenschaften des Zervixschleims unterliegen zyklischen Schwankungen und stehen unter endokriner Kontrolle. Die sekretorische Aktivität der Endozervixdrüsen wird durch Oestrogene stimuliert und durch Gestagene gebremst. Der stimulierende Effekt von Oestrogen kann bei postmenopausalen oder kastrierten Frauen demonstriert werden. Durch die exogene Zufuhr von Oestrogen geht der anfangs spärliche, visköse und opake Mucus über in stark vermehrten, wäßrigen, klaren Schleim (SHETTLES 1940, POMMERENKE 1946 a, ZANARTU 1967). Diese oestrogeninduzierten Veränderungen des Zervixschleims können durch Progesteron unterdrückt werden.

Die zyklischen Veränderungen des Zervixsekrets geben ein genaues Bild darüber, wie die Natur Vorsorge trifft für eine Periode maximaler Fruchtbarkeit. Die Wirkung von Progesteron

auf den Zervixschleim besteht in Veränderungen, die ungünstig für die Spermigration sind: der Zervixschleim wird spärlich, zäh und klebrig und enthält vermehrt Leukozyten. Es erscheint einleuchtend, daß durch diese zyklischen Veränderungen ein natürlicher Schutzmechanismus gewährleistet wird, der die Frau vor unnötiger Exposition gegenüber Fremdproteinen und eventuell daraus resultierender Immunisierung schützt. Außerdem verhindert der während der Schwangerschaft bestehende Schleimpfropf das Eindringen der vaginalen Mikroflora und anderer pathogener Keime ins Uteruslumen.

1.5.1 Sekretionsrate

Untersuchungen über die täglich sezernierte Menge Zervixschleim (LAMAR 1940, POMMERENKE 1946, 1947, VIERGIVER 1944, 1946) haben ergeben, daß vom Ende der postmenstruellen Periode bis zum 8. oder 9. Zyklustag täglich etwa 60 mg Schleim oder weniger aus dem Zervixkanal abgesaugt werden können. Von da an nimmt die Sekretionsleistung 4 Tage lang beträchtlich zu und erreicht etwa 1 - 2 Tage vor dem Anstieg der Basaltemperaturkurve mit 200 - 700 mg/die ihr Maximum. Mit dem Anstieg der Basaltemperatur sinkt die Sekretionsrate abrupt auf das vorangegangene Niveau von 60 mg/die ab, auf dem sie für die restliche Dauer des Zyklus bis zum Einsetzen der Menstruation gehalten wird.

1.5.2 Optische Eigenschaften

Optische Eigenschaften wie Farbe und Transparenz sollten bei der Beurteilung des Mucus beachtet werden. Die Transparenz ist mittzyklisch sehr groß, prae- und postmenstruell dagegen beträchtlich vermindert, (SEGUY, LAMAR), und die diffuse Lichtstreuung ist stark erhöht. Diese Streuung ist zumindest teilweise auf den vermehrten Zellgehalt des Zervixschleims während dieser Perioden zurückzuführen, aber eine molekulare Lichtstreuung ist ebenso wahrscheinlich (ODEBLAD 1959). Zur Zeit gibt es noch keine Methode, diese Eigenschaften des Mucus quantitativ zu erfassen. Der Brechungsindex des Zervixschleims wurde von MORICARD (1942) mit 1,336 bei ovulatorischem Mucus angegeben und soll in anderen Phasen des menstruellen Zyklus um 0,002 - 0,010 Einheiten höher liegen. Jedoch berichtet

ODEBLAD (1959), daß der Brechungsindex wegen der heterogenen Zusammensetzung des Zervixschleims, besonders bei hohem Zellgehalt, nicht immer exakt bestimmbar ist. In stehenden Schleimen konnte keine Doppelbrechung beobachtet werden (ODEBLAD 1959). Ob eine Strömungsdoppelbrechung vorkommt, ist bisher noch nicht untersucht worden.

1.5.3 Spezifische Dichte

Die spezifische Dichte eines wäßrigen Systems läßt bis zu einem gewissen Grad Rückschlüsse auf den prozentualen Anteil und die Art der Trockensubstanz im System zu. Jedoch beeinflussen auch Molekülschwingungen und Bindungsmechanismen die spezifische Dichte (ODEBLAD 1959). So nimmt die spezifische Dichte des Wassers beim Gefrieren durch die tetraedrische Anordnung der H_2O -Moleküle drastisch von 1,00 auf 0,90 (für Eis) ab. Die spezifische Dichte des Zervixschleims ist wahrscheinlich der einer 0,8%-igen Kochsalzlösung gleicher Temperatur sehr ähnlich, was für die Schlußfolgerung spricht, daß keine großen Vernetzungseffekte durch kovalente Bindungskräfte auftreten (ODEBLAD 1959).

1.5.4 Grobe Zusammensetzung

Der Trockengehalt des Mucus ist von praktischer Bedeutung, weil POMMERENKE (1946) und BERGMAN (1950) zeigen konnten, daß er im menstruellen Zyklus charakteristischen Änderungen unterliegt. Er erreicht in der ovulatorischen Phase mit 2 - 4% ein Minimum und beträgt in den übrigen Zyklusabschnitten gewöhnlich 6 - 8%. Wie IGARASHI, BERGMAN (1950), BECK, HERZBERG, JOEL und WERNER fanden, ist die Konzentration von NaCl während des Zyklus keinen großen Schwankungen ausgesetzt, sondern beträgt konstant 0,7 - 0,9%. BERGMAN und LUND (1951) haben auch gezeigt, daß der osmotische Druck des Zervixschleims (wenn auch nur geringfügigen) zyklischen Veränderungen unterliegt. Der osmotische Druck von mittzyklischem Mucus entspricht dem einer physiologischen Kochsalzlösung und ist in anderen Zyklusphasen höher.

1.5.5 Wasserstoffionenkonzentration

Über die pH-Werte des Zervixsekrets gehen die Meinungen stark auseinander. DONNE schrieb 1837, daß "die Reaktion des Vaginalsekrets sauer und die des Zervixschleims alkalisch ist, und

den pathologische Veränderungen im Säuregrad oder der Alkalinität Ursache einer Sterilität sein können". Zunächst erschienen jedoch vorwiegend Publikationen, die sich mit dem Säuregrad in der Scheide befaßten. Es ist wohl auf anatomische Gegebenheiten zurückzuführen, daß mit der Untersuchung der Säureverhältnisse des Zervixschleims erst später begonnen wurde. SEGUY und VINHEUX gaben hierfür 1933 einen Wert von 7,1 - 8,0 an. FAIMER, der 1938 bei pH-Messungen am äußeren Muttermund mittzyklische Werte von 6,5 fand, legte in seinem Referat auf dem I. Weltkongreß für Sterilität und Fertilität 1953 in New York den Durchschnittswert des Zervixschleims gesunder Frauen mit pH 7,5 bei klarem Sekret fest. Er fügte jedoch hinzu, daß bei nicht klarem Sekret häufig Werte um 6,5 beobachtet würden. BRECKENRIDGE und Mitarbeiter (1956) berichteten, daß die Schwankungsbreite für die pH-Werte des Mucus (6,5 - 8,5) doppelt so groß sei wie die der direkt intrazervikal gemessenen Werte (pH 7,0 - 8,0).

Auch über die Abhängigkeit des Zervix-pH von der Ovarialfunktion bestehen weitgehend Meinungsverschiedenheiten. MÜLLER (1960), der sich mit dieser Problemstellung befaßte, fand in ausführlichen Untersuchungen zwar pH-Schwankungen von 6,3 - 6,9, kam jedoch zu der Schlußfolgerung, daß eine Abhängigkeit des pH-Werts im Zervikalsekret vom Menstruationszyklus nicht nachzuweisen sei. Demgegenüber hat HELBING eine signifikante Übereinstimmung der pH-Werte im Zervixsekret mit dem Zyklusablauf festgestellt. Nach seinen Messungen bei 8(1) gesunden Frauen erreicht das pH des Zervixschleims zwischen einem prae- bzw. postmenstruellen Minimum von durchschnittlich pH 6,9 in der Mitte des Zyklus mit $\text{pH } 7,6 \pm 0,2$ einen eindeutigen Gipfel.

1.5.6 Arborisation

Das Kristallisationsvermögen des Zervixschleims wurde in den 50-er Jahren ausgiebig erforscht und bildete die Grundlage für den Farn-Test, der heute aus der gynäkologischen Routinediagnostik nicht mehr wegzudenken ist. FAINNICCIACU beobachtete zwar schon 1933, daß in gefärbten Abstrichen von Zervixschleim kristallähnliche Strukturen auftraten, aber RYDBERG (1949) begriff als erster das Kristallisationsphänomen und studierte es gründlich. In der Folgezeit erschien eine große Zahl von Ver-

Öffentlichungen, die sich mit der klinischen Anwendbarkeit des sogenannten "Arborisationsphaenomens" befaßten (CAMPOS DA PAZ, FORMAN, JOHN, LEWIS, PYE, ROLAND 1953, STERN, ZONDEK 1954, 1955, 1956, 1957). Da die ausgedehnten Farnkraut- oder Palmwedel-ähnlichen Strukturen nur zur Zeit der Ovulation und während der praeovulatorischen Phase im Mikroskop gefunden werden und für diesen Zyklusabschnitt typisch sind, gibt der Farn-Test nicht nur Hinweise zur Bestimmung des Konzeptionsoptimums, sondern auch zur Diagnose ovarieller Dysfunktionen (Follikelpersistenzen, Endokrinopathien), und zur Beurteilung der Qualität des Zervixschleims (CAMPOS DA PAZ).

Die Kristalle bestehen vorwiegend aus NaCl (RYDBERG). Nachdem sich aber die NaCl-Konzentration des Zervixschleims während des menstruellen Zyklus nicht merklich ändert, müssen andere Faktoren, die mit den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Zervixschleims in Zusammenhang stehen, das Kristallisationsmuster und das Auftreten der Arborisation regulieren. ZONDEK (1956) und DJURISIC konnten zeigen, daß das Farnkrautphaenomen nach Dilution mit physiologischer Kochsalzlösung bei Schleimen aus allen Zyklusabschnitten nachgewiesen werden kann, und daß das Auftreten dendritischer Kristalle vom Konzentrationsverhältnis NaCl/organische Bestandteile im Mucus abhängt (vgl. auch MAXFIELD). BECK und Mitarbeiter haben sich eingehend mit dem Mechanismus der Kristallisation von zervikalem Mucus respective den zugehörigen kristallographischen Grundlagen befaßt. Danach ist das Auftreten dendritischer Kristalle auf die Anwesenheit oberflächenaktiver Substanzen zurückzuführen, die beim Auskristallisieren von Salzen aus ihrer wäßrigen Lösung Einfluß auf die betreffende kristallinische Wachstumsmorphologie nehmen. Während nämlich das Wachstum eines Kristalls, id est der regelmäßige Fortbau der verschiedenen Ebenen der Kristallstruktur, im Idealfall durch Parallelverschiebung aller Kristallflächen nach außen erfolgt, hemmen oberflächenaktive organische Lösungsanteile innerhalb eines gewissen Konzentrationsbereiches das Flächenwachstum durch reversible, konkurrierende Adsorption von Molekülen an die Kristallflächen. Da an den durch Diffusion bevorzugten Ecken und Kanten des Kristalls aber ein weiteres Wachstum noch vor sich geht, schieben sich diese, ausgehend vom Kristallkern, immer

weiter in die visköse Lösung vor, während die Flächen im Wachstum stark zurückbleiben. Bei einer Zunahme der Konzentration der organischen Lösungsanteile auf 0,5% nimmt die Dendritenbildung aufgrund einer Schutzkolloidwirkung mehr und mehr ab (Luteinphase, frühe Follikelphase). - Die Arborisation des Zervixschleims hängt jedoch nicht nur vom Konzentrationsverhältnis NaCl/organische Bestandteile, sondern auch von der Art der organischen Bestandteile im Mucus ab. So fand BECK, daß die oberflächenaktive Wirkung eines löslichen Agens auf das Kristallwachstum in der Regel umso größer ist, je höher sein Molekulargewicht ist. Interessant erscheint uns aber, daß Oestradiol die stärkste wuchsspezifische Beeinflussung zeigt und noch bei einer Konzentration von 0,5 mg/100 ml physiologische NaCl-Lösung Dendritenwachstum auslöst (BECK).

1.5.7 Rheologische Eigenschaften des Zervixschleims

Die Strömungseigenschaften des Zervixschleims waren Gegenstand umfangreicher Forschungen (CLIFT 1945, 1950; LAMAR, COHEN, GIBBLAD 1958, 1966, 1968). Diese Eigenschaften umfassen Begriffe wie Viskosität, Spinnbarkeit, Thixotropie, Plastizität und "Klebrigkeit".

Unter Thixotropie versteht man mechanisch bedingte Umwandlungen von Sol - in den Gelzustand und umgekehrt. Sie ist ein Kennzeichen nicht - Newton'scher Flüssigkeiten und erklärt deren eigenartige Strömungscharakteristik. Da die Viskosität thixotroper Flüssigkeiten innerhalb eines sogenannten Übergangsbereichs mit niedriger Strömungsgeschwindigkeit der Fluhrate dV/dt etwa umgekehrt proportional ist, müssen - anders als bei Newton'schen Flüssigkeiten - zusätzliche Kräfte außer der inneren Reibung an den Grenzflächen lamellärer Strömung existieren, die den erhöhten Strömungswiderstand bedingen. Zu nennen sind dabei im wesentlichen intermolekulare Anziehungskräfte, Vernetzungseffekte, Agglutination strömender Korpuskeln und Adhäsion an Oberflächen fester Medien. Plastizität und "Klebrigkeit" - von CLIFT erstmals am Zervixschleim beobachtet und untersucht - sind wie Spinnbarkeit und Thixotropie Eigenschaften halbfester Gele. Plastizität ist die Fähigkeit eines Körpers, sich ohne Verlust seiner Kontinuität verformenden Kräften durch dauernde Formänderung anzupassen. "Klebrigkeit" (eine inadequate Überset-

zung des von CLIFT geschaffenen Terminus "tack") ist die Eigenschaft einer Substanz, an festen Oberflächen zu haften. Die folgende Skizze soll dies veranschaulichen:

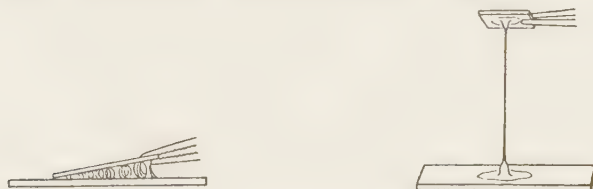


Abb. 1.2. Prüfung der "Klebrigkeit" (links) und der Spinnbarkeit (rechts)

Man sollte sich jedoch vor Augen halten, daß alle hier genannten rheologischen Begriffe von der vereinfachten Vorstellung ausgehen, daß es sich beim Zervixschleim um ein homogenes und strukturloses Material handelt. Gemessen wird also lediglich das Verhalten einer Flüssigkeit, wie sie sich dem unbewaffneten Auge darstellt. Die Gesetze der Makrorheologie, die sich mit dem Verhalten der Flüssigkeit in toto befaßt, lassen sich jedoch nicht auf die Mikrorheologie übertragen, welche der Heterogenizität des jeweils untersuchten Systems Rechnung trägt und damit einen Zusammenhang zwischen der Ultrastruktur der Flüssigkeit und ihrer Strömungscharakteristik herstellt. So gilt z.B. für die Viskosität des Zervixschleims nicht das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz, da es sich nicht um eine Newton'sche Flüssigkeit handelt (ODEBLAD 1959). Vielmehr ist das Auftreten von Spinnbarkeit beweisend für die Anwesenheit langer Moleküle (längsovale Ellipsoide) und wahrscheinlich für die Verzweigung von Molekülketten oder andere starke Inter-molekularkräfte (ODEBLAD 1959, 1966, 1968; GIBBONS 1967). Für die Viskosität einer Lösung von Partikeln gelten jedoch andere Gesetze als für Newton'sche Flüssigkeiten, die eine lineare Abhängigkeit zwischen Strömungsgeschwindigkeit und Druck aufweisen. Andererseits differiert die - z.B. mit einem Scott-Blair-Viskosimeter gemessene - Viskosität, d.h. der makroskopische Strömungswiderstand, erheblich gegenüber der molekularen Viskosität, wie sie mit der NMR-Spektrosko-

pie (NMR ist die Abkürzung für "Nuclear-Magnetic-Resonance") gemessen werden kann (ODEBLAD 1966, 1968). Von den mikro-rheologischen Eigenschaften des Zervixschleims soll später im Zusammenhang mit seiner Ultrastruktur die Rede sein. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß Viskosität und Spinnbarkeit zyklischen Veränderungen unterliegen. Die Spinnbarkeit ist in der postmenstruellen und lutealen Phase nur gering oder überhaupt nicht ausgeprägt, nimmt in der praeovulatorischen Phase zu und erreicht mit 10 - 15 cm ihr Maximum ca. 1 - 2 Tage vor dem Anstieg der Basaltemperatur. Umgekehrt verhält es sich mit der Viskosität. Sie ist mittzyklisch niedriger als in anderen Zyklusphasen. Dabei besteht eine enge Beziehung zur Spermienpenetration (LAMAR 1940).

Die Unterschiede zwischen ovulatorischem und prae- bzw. post-ovulatorischem Mucus sind in Tabelle 1.4.1 und 1.4.2 noch einmal zusammengestellt. (siehe Seite 16/17)

Unter dem Aspekt der Sterilität erscheint die Spermienpenetration von allen genannten Eigenschaften des Zervixschleims als die wichtigste. Ihre direkte Messung ist relativ aufwendig. Da jedoch die Qualität des Zervixsekrets als ein sehr zuverlässiger Spiegel seiner Anpassung an die Spermienwanderung angesehen werden kann, erlaubt auch schon die Untersuchung des Zervixschleims Rückschlüsse auf bestehende Konzeptionschancen.

Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß der Zervixschleim mit dem Sekret der Endozervixdrüsen nicht gleichgesetzt werden kann, wenngleich letzteres den Hauptanteil bildet. Eine Aussage über die Funktion der Endozervixdrüsen ist aufgrund der Untersuchung des Zervixschleims daher nur mit Vorbehalt möglich. Nach ODEBLAD (1959, 1968) ist der Zervixschleim "ein biologisches Produkt verschiedenartigen Ursprungs und komplexer Natur", das neben dem sezernierten Schleim (wenn auch minimale) Beimengungen in Form von Bakterien, Zellen (Epithelien, Leukozyten, Erythrozyten), Plasma, Follikelflüssigkeit und serösen Absonderungen enthält, die vom Peritoneum, den Ovarien, den Tuben, dem Cavum des Uterus und der Zervix stammen können. Auch für experimentelle Zwecke ist es praktisch nicht möglich, reines Sekret der Endozervix zu gewinnen. Man kann lediglich Vorsorgetreffen, den Anteil der in Tab. 1.5 zusammengestellten Verunreinigungen so gering wie möglich zu halten.

UNTERSCHIEDE ZWISCHEN NITZYKLISCHEM UND FRAE- BZW. POSTMENSTRUUELLEM MUCUS

Tab. 1.4.1 Unterschiede in Menge und Zusammensetzung

	OVULATOR. PHASE	PRAE- UND POSTOVUL:PHASE	AUTOREN
Sekretionsrate	200-700 mg/die	60 mg/die	LAMAR (1940) VIERGIVER (1944, 1946) POMMERENKE (1946, 1947)
Trockengewicht	gering	hoch	IGARASHI (1954) MARCUS (1963, 1969)
Wassergehalt	96-98%	92-94%	POMMERENKE (1946) BERGMAN (1950, 1953)
NaCl-konzentration	0,7-0,9%	0,7-0,9%	BERGMAN (1950) IGARASHI (1954) WERNER (1959) HERZBERG (1964) JOEL (1964) BECK (1971)
Mucin-Gehalt	0,5-1,5%	2-10%	GIBBONS (1963) NEUHAUS (1962) SCHUNACHER (1970)
Protein-Gehalt	< 1%	2-4%	MOGHITSI (1960, 1962, 1967) SCHUNACHER (1968, 1970)
Zell-Gehalt	500 /mm ³	10 000 - 30 000 /mm ³	ODEBLAD (1973)
überwiegende Zelltypen	Epithelien	Leukozyten, Epithelien	ODEBLAD (1973)
Zellanordnung	dispers	dicht, dispers	ODEBLAD (1973)

Tab. 1.4.2 Unterschiede in biophysikalischen Eigenschaften

CYTOSOLPHASE		PRAE-UND CYTOSOLPHASE		AUSWEIS
Transparenz	klar	opak, undurchsichtig		
Lichtstreuung	gering	stark		SEGUY (1933, 1938a) LAFAR (1946)
Brechungsindex	1.336	1.338 - 1.346		CHITTLES (1940) LAFAR (1946)
Osmotischer Druck	268-300 mosm/l	325-424 mosm/l		ODEBLAD (1959)
pH-wert	6.5-8.5	6.3-6.9		MORICARD (1942)
Kristallisation	positiv	fortschreitende Arborisation in der praecytologischen Phase, postovulatorisch durch zelluläres Muster ersetzt		BERGMAN (1951)
Einbarkeit	10 - 15 cm	1 - 2 cm		SEGUY (1933a) LAFAR (1938a)
Elastizität	gering	hoch		BRECKENRIDGE (1950) HELBIG (1954)
Klebrigkeit	gering	groß		MULLER (1960)
makro-Viskosität	1-10 Poise	30 - 1 000 Poise		RYDBERG (1949) CAMPOS DA PAZ (1953)
NMR-Viskosität	0,03 Poise	0,3 Poise		RYE (1953) RICHARD (1954) ISHIFASHI (1954) LEWIS (1955) FORMAN (1956)
Ultrastruktur	Mizellen (regelmäßig angeordnet)	dichtes Netz		ZONDEK (1956, 1957) JOHN (1960)
Aufnahmefähigkeit für Spermatozoen	groß	gering		STERN (1960)
Spermienpenetration	1,5-5,0 mm/min	0,1 - 0,5 mm/min		CLIFT (1945, 1950) COHEN (1952)
				CLIFT (1945)
				CLIFT (1945)
				ODEBLAD (1973)
				ODEBLAD (1966, 1968, 1973)
				ODEBLAD (1966, 1967, 1968, 1973)
				MILLER (1932) BARTON (1946)
				PERLOFF (1964) LAVIGER (1970)
				LAFAR (1940) BERGMAN (1953)
				HARVEY (1954) PERLOFF (1963)
				KREMER (1968) KESSLER (1972)

Beimengungen	vom Peritoneum	Ovarien	Tuben	Endometrium	Endozervix	Vagina	Beimengungen von Seiten des Mannes
abgeschilfer-te Zellen	+	Eizelle und Gra-nulosazellen bei der Ovulation	+	+	0 bis +++	++	Spermatozoen
Blut	0	Ovulations-blutung	0	Menstrua-tion	0	0	0
Schleim	0	Liquor folliculi	wahr-schein-lich	?	Zervix-sekret	0	Samenplasma
Seröse Absonderung oder Transsudat	Perito-neal-flüssig-keit	0	?	wahrschein-lich	"Low-vis-cosity"-Komponen-te des Zervix-schleims	+	0

Tab. 1.2 Normale Bestandteile des Zervixschleims und Beimengungen (nach ODEBLAD 1968)

1.6. Funktionen des mittzyklischen Zervixsekrets

1.6.1 Der Zervixschleim als Spermienreservoir

Die Zervixhöhle mit ihrem leicht alkalischen Schleim gilt heute unbestritten als das eigentliche Receptaculum seminis, in dem die Spermien innerhalb des weiblichen Genitaltraktes ihre Lebensfähigkeit am längsten behalten (BARTON und WIESNER). Die Spermatozoen werden nach Insemination im hinteren Scheidengewölbe deponiert. Ihre Lebensdauer ist im sauren Scheidenmilieu sehr begrenzt. Schon 2 Stunden post coitum wird im Vaginalpool kein bewegliches Spermia mehr gefunden (DAVAJAN 1970). Das Absterben der Spermien geht dem Säuregrad in der Vagina parallel, der seinerseits durch Mehrsekretion der weiblichen akzessorischen Geschlechtsdrüsen beim Verkehr durch sexuelle Erregung ansteigt (KÜHNELT). Weder die neutralisierende Wirkung des Ejakulats noch die Kaskadenbildung des Zervixschleims aus dem klaffenden Muttermund zum Zeitpunkt der Ovulation vermögen die Lebensfähigkeit der Spermatozoen in der Scheide um viel mehr als eine Stunde zu verlängern (KÜHNELT). Die Spermien, die mit der Schleimkaskade am äußeren Muttermund in direkten Kontakt kommen, dringen innerhalb von 1,5 - 3 Minuten in den Zervixschleim ein (DAVAJAN 1970). Ob ihnen dabei im Sinne einer negativen Chemotaxis der Weg aus dem sauren Scheidenmilieu über das abfließende alkalische Zervixsekret zum Zervikalkanal gewiesen wird (MÜLLER 1960, 1961), ist nach wie vor fraglich. Jedenfalls erfolgt die initiale Spermienpenetration noch bevor es zu einer Mischung von Zervixschleim und Samenplasma kommt (DAVAJAN 1970).

Bei einer Wandergeschwindigkeit von 1,5 - 2,0 mm/min kann man annehmen, daß die Spermien den 2,5 - 3 cm langen Zervixkanal in 15 bis 20 Minuten passiert haben, vorausgesetzt, daß sie sich konsequent in Richtung auf den inneren Muttermund vorwärtsbewegen.

1.6.2 Beeinflussung der Spermienwanderung

Für die zielgerichtete Wanderung der Spermien sprechen einige bemerkenswerte Befunde. Im Spermienpenetrationsmeßgerät nach KRENIER - vermutlich auch in vivo - bewegen sich die meisten Spermien nur in einer Richtung, und zwar parallel zur Wand

der Glaskapillare und weg vom Spermienreservoir (DAVAJAN 1970). Wenn einige Spermatozoen umkehren und ins Reservoir zurückwandern, bewegen sie sich immer in derselben parallelen Richtung.

MILLER und KURZROK beobachteten, daß Spermien, die in ovulatorischen Mucus eingedrungen waren, sich dort nicht nach freiem Belieben fortbewegen konnten, sondern daß ihnen für ihre Wanderung offenbar schmale "Kanäle" oder "Straßen" zur Verfügung standen, die aufgrund eines verminderten Widerstandes ein rasches Vordringen ermöglichten. Die Autoren fanden Ketten von Spermatozoen, die sich quasi im Gänsemarsch durch den Mucus bewegten. Trafen sie dabei auf ein Hindernis, z.B. ein (unbewegliches) Spermatozoon, das in einer "Sackgasse" stecken geblieben war, so kam auch der Vormarsch der nachfolgenden Spermien zum Stillstand. Dagegen zeigte die Spermigration in postmenstruellem und lutealem Mucus, sofern sie überhaupt stattfand, nicht die auffallende Richtungsgebundenheit wie bei mittzyklischem Schleim, außerdem war sie erheblich erschwert.

DAVAJAN (1970) konnte zeigen, daß in mittzyklischem postcoitalem Mucus, der in einen Plastikkatheter aufgezogen wurde, bei mikroskopischer Betrachtung die Mehrzahl der Spermien sich im Zentrum des Katheterquerschnitts aufhielt. Da sich bei allseitig freier Beweglichkeit die Spermien über den gesamten Katheterquerschnitt verteilen müßten, spricht diese Beobachtung für eine Einschränkung der Spermienbeweglichkeit in Richtung senkrecht zur Längsachse des Plastikkatheters bzw. in vivo des Zervixkanals.

Die Notwendigkeit einer zielgerichteten Spermigration vom äußeren Muttermund zu den Tuben ergibt sich weiterhin aus der Überlegung, daß der Energievorrat der Spermatozoen, für deren Fortbewegung immerhin 3×10^{-7} erg/Sperma/sec erforderlich sind (NELSON 1958, 1959), nur begrenzt ist und daher möglichst ökonomisch eingesetzt werden muß. Wäre die Bewegung der Spermien rein zufällig ähnlich der Braun'schen Molekularbewegung, dann wäre die in einer gegebenen Richtung zurückgelegte Entfernung bei maximalem Energieverschleiß nur minimal. Die genannten Befunde machen deutlich, daß die zielgerichtete Wanderung der Spermien, die nur im Zervixschleim beobachtet wer-

den kann, an dessen Struktur gebunden sein muß. Es hat den Anschein, daß die Spermien bei ihrem Weg durch die Zervix gar nicht anders können als den nächsten Weg in Richtung auf das proximale Ende des Zervikalkanals zu nehmen, ähnlich wie Schienenfahrzeuge an eine bestimmte Strecke fixiert sind. Solche Überlegungen führten zu Vermutungen über die Mikrostruktur des Zervixschleims, die jedoch erst später experimentell bestätigt werden konnten. Schon 1946 behauptete CLIFT, daß ein Zusammenhang zwischen der molekularen Anordnung des Zervixsekrets und seiner Durchgängigkeit für Spermatozoen bestehen müsse. Die Beantwortung der Frage, warum die Spermien nur ovulatorischen Mucus zu penetrieren vermögen, lutealen Schleim dagegen nicht, und wie beschaffen der Zervixschleim sein muß, um den Spermien ihr konsequent zielgerichtetes Vordringen zu ermöglichen und darüberhinaus ihre Lebensdauer zu verlängern, ist in gleicher Weise das Verdienst der Biochemie wie der Biophysik.

1.7. Biochemie des Zervixschleims

Der Zervixschleim ist ein biologisches System, dessen physikalische Zustandsform weder als fest noch als flüssig bezeichnet werden kann. Elastizität, Plastizität und die Fähigkeit, Zugkräfte zu übertragen, sind Eigenschaften, die für einen Festkörper charakteristisch sind (GIBBONS und MATTHEW 1967). Andererseits spricht das Auftreten von laminärer Strömung bei Einwirken eines treibenden Drucks und die Eigenschaft der Viskosität für eine Flüssigkeit. Daraus kann gefolgert werden, daß der zervikale Mucus sowohl aus einer festen als auch aus einer flüssigen Phase besteht, oder mit anderen Worten: Der Zervixschleim ist ein Gel, genauer gesagt ein Hydrogel, da der flüssige Bestandteil eine wäßrige Lösung ist.

Die feste Komponente eines Gels bildet ein 3-dimensionales Netzwerk, in dessen Maschen wasser und andere niedermolekulare Substanzen (Salze, Polypeptide, Kohlenhydrate, Lipide) eingelagert sind. Es handelt sich dabei um ein Makromolekül, dessen Bausteine (z.B. ein Mono- oder Polysaccharid) mindestens 3 Bindungsstellen aufweisen müssen, um die notwendige räumliche Vernetzung zu erreichen.

Beim Zervixschleim wird der feste Bestandteil des Hydrogels von Mukoiden (Glykoproteinen) gebildet (GIBBONS 1959, 1959a, 1963, 1967, NEUHAUS 1962, MOGHISSI 1970, SCHUMACHER 1970, ZACCHARIAE 1958). Diese Glykoproteine sind denen, die auch vom sezernierenden Epithel anderer Organe gebildet werden, sehr ähnlich (GIBBONS und MATTFNER 1967). Sie sind vorwiegend vom Typ Fucomucin und Sialomucin (SCHUMACHER 1968, 1970), ihr Molekulargewicht beträgt über 10^6 (GIBBONS 1963). Sie bestehen zu etwa 80% aus Kohlenhydraten und zu 20% aus Polypeptiden (GIBBONS 1959, 1959a, 1963, 1967, NEUHAUS 1962, ODEBLAD 1958, 1967, SHETTLES 1951, WERNER 1959). Wichtigste Kohlenhydrate sind Galactose, N-Acetyl-Glukosamin, N-Acetyl-Galactosamin, N-Acetyl-Neuraminsäure und Fucose (GIBBONS 1967). Die Fucomucine sind Blutgruppenantigene. Die Mukoide des Zervixschleims werden durch Hyaluronidase nicht abgebaut und enthalten daher keine Uronsäuren (GIBBONS 1963). Andererseits baut Trypsin den Zervixschleim rasch ab (WERNER 1959), was dafür spricht, daß das "Rückgrat" des Makromoleküls ein Polypeptid ist. Die Primär-Struktur der Glykoproteine kann charakterisiert werden als lange Polypeptidkette, die zahlreiche Oligosaccharid-Seitenketten trägt. Fucose und Neuraminsäure sitzen jeweils entweder am Ende der Oligosaccharide oder bilden selbst nichtreduzierende Seitenketten. Sie werden leicht durch Säure abgespalten. Es ist bemerkenswert, daß der einzige biochemisch nachweisbare Unterschied zwischen den Mukoiden des mittzyklischen Mucus und denen des zähen Schleims, wie wir ihn während der Schwangerschaft vorfinden, in einem höheren Neuraminsäuregehalt des letzteren besteht, sodaß die Annahme naheliegt, daß die Vernetzung der Gelstruktur durch Brückenbindung über Neuraminsäurereste des Glykoproteins zustande kommt, vergleichbar mit den Disulfidbrücken bei vulkanisiertem Gummi (GIBBONS 1967). Unter diesem Aspekt kann die Konsistenz des Zervixschleims in erster Linie dem jeweiligen Vernetzungsgrad zugeschrieben werden, wobei der höhergradig vernetzte, zähe Schleim ähnlich einem weniger saugfähigen Schwamm entsprechend weniger Wasser einlagern kann als das stark hygroskopische mittzyklische Sekret.

Wie alle epithelialen Glykoproteine sind auch die des Zervixschleims chemisch nicht genau determiniert (GIBBONS 1963, 1963a). Variationen des Molekulargewichts, der Länge einzelner Polysaccharidketten, der Zahl und Position der Seitenketten führen dazu,

daß sich praktisch nie zwei Moleküle genau gleichen: man findet ein Spektrum von Glykoproteinen. Diese Eigenschaft bezeichnet GIBBONS als "Polydispersität".

Lassen sich durch die räumliche Netzstruktur der Mucoide die Festkörpereigenschaften des Zervixschleims erklären, so ist die flüssige Phase, die die Maschen des Molekülnetzes ausfüllt wie die Poren eines Schwamms, für das Strömungsverhalten des Mucus verantwortlich. Makroskopisch imponiert sie als gelbliche Flüssigkeit, die aufgrund ihrer geringen Viskosität leicht in eine Glaskapillare angesogen werden kann. Sie läßt sich auf diese Weise von einer zweiten Fraktion mit hoher Viskosität abtrennen, die mit der Glykoproteinfraction des Zervixschleims weitgehend identisch ist (ODEBLAD 1968). ODEBLAD und ROSENBERG (1968a) haben daher das Zervixsekret in zwei Sekrettypen geschieden, die sie als "high-viscosity-secretion" (Typ A) und als "low-viscosity-secretion" (Typ B) klassifizierten. Sie fanden, daß die Sekretionsrate der "low-viscosity"-Fraktion durch mechanische Stimulierung der Zervix und/oder der Brustdrüse gesteigert werden kann, die der "high-viscosity"-Fraktion dagegen nicht. Das Sekret Typ B ist in seiner Zusammensetzung mit Serum oder Lymphe vergleichbar (ODEBLAD 1968), woraus ODEBLAD folgerete, daß es sich hierbei wahrscheinlich um ein Transsudat oder ein seröses Sekret der Endozervix handele. Ganz allgemein kann die "low-viscosity" -Fraktion als wäßrige Lösung von Elektrolyten, Proteinen, niedermolekularen organischen Bestandteilen und Spurenelementen charakterisiert werden.

Im einzelnen findet man folgende Ionen: Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} , Cu^{++} , Cl^- , PO_4^{---} , SO_4^{--} , und SCN^- (MARCUS 1963, HERZBERG, JOEL, HELLER, DAVAJAN 1970, WERNER, IGARASHI); dabei bildet NaCl den Hauptanteil der genannten Elektrolyte, während die übrigen Ionen nur in Spuren vorkommen (IGARASHI).

Serumproteine und Enzyme können als lösliche Makromoleküle im Zervixschleim nachgewiesen werden (MOGHISSI 1960, 1972, 1973a SCHUMACHER 1965, 1966, 1968, 1969, 1971, 1973). SCHUMACHER (1965) identifizierte mittels Immunelektrophorese 5 Serumproteine, die konstant im normalen mittzyklischen Zervixschleim vorkommen: Praealbumin, Albumin, α_1 -Antitrypsin, Transferrin und γ S - Gamma-Globulin. Das Auftreten weiterer Serumproteine,

insbesondere Makroglobuline, weist in der Regel auf einen pathologischen Prozeß (z.B. Entzündung) hin (SCHUMACHER 1965, 1966). Die Verteilung der einzelnen Eiweiß-Fraktionen unterscheidet sich grundsätzlich von der im normalen Serum: 29% Albumin, 23 % α -Globulin, 18% β -Globulin, und 30% γ -Globulin (SCHUMACHER 1966, 1971).

Lösliche Proteine mit enzymatischer Aktivität stammen zum Teil aus zugrundegegangenen Zellen (Epithelien des Endometrium und der Endozervix, Leukozyten), zum Teil werden sie aktiv vom Drüsenepithel sezerniert. SCHUMACHER (1969, 1969a) wies eine hormonelle Abhängigkeit der Muramidase- (Lysozym-) Aktivität im Zervixschleim nach. Er fand, daß Progesteron die Lysozymsekretion stimuliert, während unter Oestrogeneinfluß die Konzentration des Enzyms abnimmt. Die biologische Funktion des Lysozym wird wegen seiner lytischen Aktivität gegen bakterielle Wandstrukturen als spezifischer Abwehrmechanismus gegen Infektionen gedeutet.

VIERGIVER und POMMERENKE (1947) berichteten über die Diastase-Aktivität des zervikalen Mucus. Die Bedeutung dieses Enzyms liegt in der Erschließung zusätzlicher Energiequellen für den Spermienmetabolismus durch Reduktion von Glykogen zur Glukose.

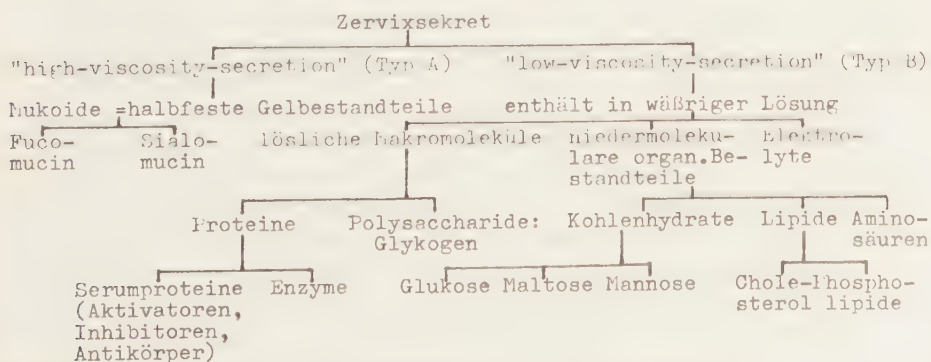
Die Fraktion niedermolekularer organischer Bestandteile im Zervixschleim setzt sich zusammen aus Kohlenhydraten (VIERGIVER 1947, BRECKENRIDGE 1951, MASSON 1973), Aminosäuren (PEDERSON 1950), Phospholipiden und Cholesterol (BRECKENRIDGE 1951a). Über die Funktion der Lipide ist wenig bekannt außer der Tatsache, daß sie die Widerstandsfähigkeit der Spermatozoen gegenüber Temperaturerhöhungen steigern (BRECKENRIDGE 1951a), ein Effekt, der jedoch in vivo kaum eine Rolle spielen dürfte. Möglicherweise sind die Lipide zelluläre Zerfallsprodukte. So könnte der Anstieg der Lipidkonzentration in der prae- und postovulatorischen Phase zumindest teilweise auf den erhöhten Zellgehalt des Mucus in diesen Zyklusabschnitten zurückgeführt werden (NARCUS 1963). Auch die Bedeutung der Kohlenhydrate im Zervixschleim ist umstritten. Zwar zeigte MACLEOD (1941), daß menschliche Spermatozoen für ihre Bewegung Glukose, Mannose, Maltose, Fructose und Glykogen als energiereiche

Substrate benötigen. In Abwesenheit dieser (für die Spermien verwertbaren) Kohlenhydrate nimmt ihre Motilität ab und kann durch Zugabe der genannten Zucker wiederhergestellt werden. Ob jedoch die Kohlenhydrate im Zervixschleim eine wesentliche Rolle für die Spermienbeweglichkeit spielen, ist fraglich. Mannose ist fest an Proteine gebunden, und die Menge freier Glukose und Maltose, sofern überhaupt vorhanden, kann praktisch vernachlässigt werden (WERNER 1959). Aber auch Glykogen kommt im Zervixschleim in Mengen vor, die zu gering erscheinen, als daß sie für eine große Zahl von Spermatozoen eine wesentliche Energiequelle darstellen könnten (WERNER).

Bemerkenswert ist schließlich die Beobachtung, daß exogen verabreichte Substanzen wie ^{131}J , ^{35}S , ^{131}J - Serumalbumin und ^{131}J -L-Thyroxin durch die Zervixdrüsen rasch ausgeschieden und im Zervixschleim angereichert werden (v.KAULLA 1957). Man hat daraus geschlossen, daß pharmakologisch aktive Substanzen die Eigenschaften des Zervixsekrets zu beeinträchtigen vermögen und somit die Konzeptionsfähigkeit einschränken können (MARCUS 1963).

Spurenelemente im Zervixschleim wurden bislang kaum beachtet. ELSTEIN (1973) fand Kupfer und Zink in hervorragenden Mengen. Ihre Konzentration erreicht gegen Ende der Lutealphase maximale Werte. Über die Bedeutung der Spurenelemente im Zervixschleim besteht noch keine Klarheit. Zink ist zumindest teilweise an Enzyme gebunden (ELSTEIN 1973).

Die biochemische Zusammensetzung des normalen Zervixschleims ist in Tab. 1.6 abschließend zusammengefaßt:



Tab. 1.6 : Biochemische Zusammensetzung des Zervixsekrets

Der Hydratationsgrad des Mukoid-gels entspricht etwa dem Verhältnis H_2O /Mukoide.

Er ist abhängig von der jeweiligen hormonellen Situation (s. Abb. 1.3)

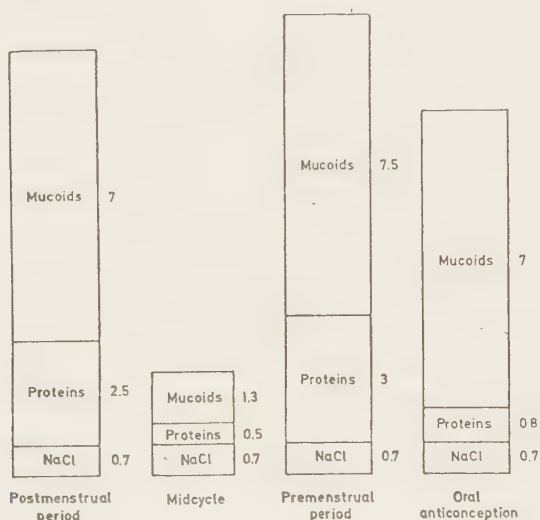


Abb. 1.3 Quantitative Zusammensetzung des Zervixschleims während der verschiedenen hormonellen Funktionszustände (nach ODEBLAD 1968)

Durch die vermehrte Hydratation des Gels in der ovulatorischen Phase nimmt die Konzentration aller organischen Bestandteile im Schleim (und zwar Mukoide und Proteine ebenso wie Kohlenhydrate, Aminosäuren und Lipide) signifikant ab. Daß es sich hierbei jedoch nicht um eine mengenmäßige Abnahme, sondern lediglich um einen Verdünnungseffekt handelt, wird aus zweierlei Überlegungen ersichtlich: 1. steigt die Sekretionsrate zum Zeitpunkt maximaler Oestrogenaktivität um das 6 - 10-fache gegenüber der prae- und postmenstruellen Periode an. Da die Konzentration der organischen Bestandteile gleichzeitig auf den fünften bis sechsten Teil abnimmt, muß die täglich sezernierte Menge organischer Substanzen gleich groß geblieben oder sogar auf das doppelte

angestiegen sein. 2. bleibt der Quotient Mukoide/Proteine (Abb. 1.3), aber auch das Verhältnis Lipide/Cholesterol (BRECKENRIDGE 1951 a) während des ganzen Zyklus annähernd konstant.

Ein weiterer Aspekt wird aus Abb. 1.3 deutlich: Da die NaCl-Konzentration keinen zyklischen Schwankungen unterliegt, steigt in der ovulatorischen Phase der Quotient NaCl/organische Bestandteile an. Dies führte manche Autoren zu dem Schluß, daß die NaCl-Konzentration mittzyklisch ein Maximum erreiche. In Wirklichkeit ist der beobachtete relative NaCl-Anstieg jedoch nur ein Maß für die mittzyklische Konzentrationsabnahme organischer Bestandteile.

1.8 Struktur des Zervixschleims und ihr Einfluß auf die Spermigration

Ein dreidimensionales Maschenwerk verzweigter und untereinander vernetzter Makromolekülketten, die in einer niederviskösen Phase suspendiert und überdies in Grenzen gegeneinander verschieblich sind, erklärt zwar hinlänglich die der Substanz innewohnende Elastizität und ihr eigentümliches Strömungsverhalten, nicht jedoch die enormen physikalischen Unterschiede zwischen biochemisch annähernd unverändertem Mucus während des menstruellen Zyklus. Letztere werden erst in Kenntnis der Sekundärstruktur, also der räumlichen Anordnung der Makromoleküle, verständlich, die sich unter hormonellem Einfluß in charakteristischer Weise ändert.

Die Aufklärung der Sekundärstruktur des Zervixschleims ist ausschließlich das Verdienst ODEBLADS. 1959 schlug er erstmals ein Modell der molekularen Anordnung von mittzyklischem und lutealem Zervixschleim vor, das die zyklischen Veränderungen der biophysikalischen Eigenschaften des Zervixsekrets und seiner Spermienpenetrierbarkeit einleuchtend interpretierte. Durch die kombinierte Anwendung der Gesetze der Mikrorheologie und der NMR-Spektroskopie auf die Untersuchung des Zervixschleims konnte er dieses Modell nicht nur experimentell bestätigen, sondern auch genaue Berechnungen der Größenverhältnisse, des Hydrationsgrades des Gels etc. vorlegen (ODEBLAD 1966, 1968).

In Abb. 1.4 und 1.5 ist der Aufbau von mittzyklischem Zervixschleim schematisch dargestellt:

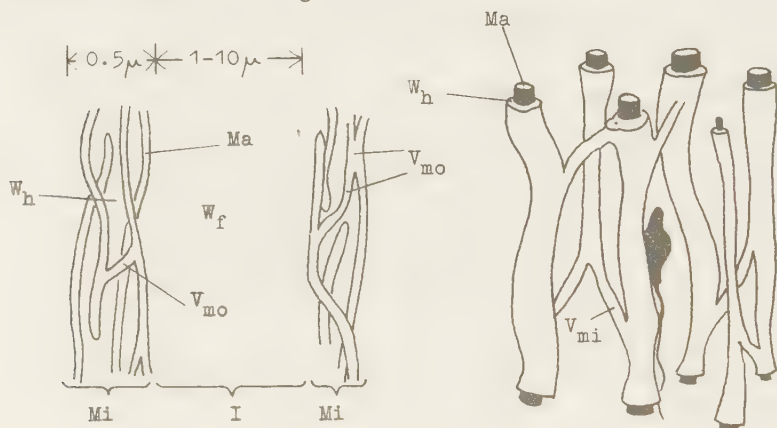


Abb. 1.4 Anordnung der Makromolekülketten in ovulatorischem Mucus (nach ODEBLAD 1959)

Abb. 1.5 Raumstruktur mittzyklischen Schleims (nach ODEBLAD 1973)

Erklärung der Abkürzungen in Abbildung 1.4 und 1.5:

W_h = Hydrathülle, W_f = freies Wasser, I = intermizelläre Räume, Mi = Mizellen, Ma = Makromoleküle, V_{mo} = Molekülverzweigung, V_{mi} = Mizellenverzweigung.

Wie aus Abb. 1.4 und 1.5 zu ersehen ist, sind die Glykoprotein-Makromoleküle (Ma) im ovulatorischen Zervixschleim zu Mizellen von ca. $0,5 \mu$ Durchmesser zusammengeschlossen. Eine Mizelle wird aus 10^2 bis 10^3 Makromolekülketten = Filamente aufgebaut, die ihrerseits untereinander verzweigt sind (V_{mo} = Molekülverzweigung). Zwischen den Mizellen liegen die intermizellären Räume (I). Sie sind unterschiedlich weit, der Abstand zwischen 2 benachbarten Mizellen schwankt zwischen 1μ und 10μ , im Durchschnitt mißt er etwa 3μ . An verschiedenen Stellen geben die Mizellen Verzweigungen ab, die sie mit benachbarten Mizellen verbinden.

Die intermizellären Räume sind identisch mit den oben erwähnten Straßen oder Kanälen, in welchen die Wanderung der Spermatozoen stattfindet. Sie sind ausgefüllt von der bereits genannten "low-

viscosity-secretion", die aufgrund ihrer geringen Viskosität (sie liegt nahe der des freien Wassers: $\eta = 0,03$ poise) nicht nur die Spermigration, sondern auch die rasche Diffusion löslicher Substanzen, darunter Metaboliten des Spermatozoenstoffwechsels, erleichtert (ODEBLAD 1966, 1968).

Die Mizellen säumen den Weg der Spermatozoen. Durch ihren geraden, parallelen Verlauf lenken sie die Spermien auf dem kürzesten Weg zum Uterus. Mehrere Mizellen schließen sich zu Schleimsträngen von einigen Millimetern Länge zusammen, wobei sich zeigen ließ, daß jeder dieser Stränge von einer einzelnen Zervixdrüse seinen Ausgang nimmt (ODEBLAD 1966, 1968; GIBBONS 1967, 1969, DAVAJAN 1970):

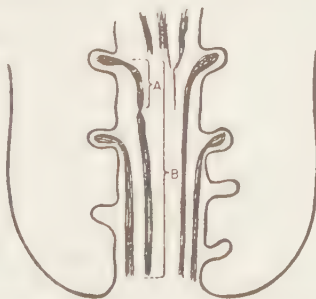


Abb. 1.6 Schematische Darstellung mittzyklischer Schleimstränge im Zervikalkanal (nach DAVAJAN 1970)

Die Auswertung von NMR-Spektren des Zervixschleims (ODEBLAD 1966, 1968) ergab: 1. daß 98% des Wassers in mittzyklischem Mucus in freier Form vorliegen (w_f), während 2% als Hydrathülle (w_h) an die Mukoide gebunden sind; 2. daß das Volumen des Hydrats etwa das fünffache des Mukoidvolumens beträgt; 3. daß die Bindungsenergie der Hydrathülle sehr gering ist, da der Austausch von H_2O gegen D_2O sehr rasch erfolgt (Wasserstoffbrückenbindungen); 4. daß die Mukoide (=Mizellen) während der ovulatorischen Phase starke thermische Schwingungen ausführen. ODEBLAD vermutete, daß die Molekülschwingungen synchron abliefen, sodaß periodisch zwischen benachbarten Mizellen spindelförmige Aushöhlungen (=Wellentäler) aufträten, die mit einer bestimmten Geschwindigkeit entlang der Schleimfilamente in Richtung auf den inneren Muttermund wanderten und einen Pulk von Spermatozoen gleicher Wanderungsgeschwindigkeit mitführten. Spermien, die sozusagen in Phase mit den Mizellen-Schwingungen schwimmen, werden in Wellen-

tälern fortgetragen und bewegen sich mit minimalem Energieaufwand durch den Mucus. Mit dieser Theorie ließe sich die rasche Spermigrationsrate ebenso wie die Aussonderung von Spermien mit abnormer Morphologie und Beweglichkeit erklären, wie sie BERGMAN (1959) beobachtet hat. Freilich läßt sich die Filtration pathologischer Spermien auch auf einfachere Weise deuten. So bleiben Spermatozoen mit zu großem Kopf (normale Größe $1,5\mu \times 2,5\mu \times 4,5\mu$) in den durchschnittlich 3μ weiten intermizellären Räumen stecken, während solche mit zu kleinem Kopf durch die Mizellen nicht in gerader Orientierung gehalten werden, sondern Zufallsbewegungen in den Mizellenkanälen ähnlich der Braun'schen Molekularbewegung ausführen und wegen ihres uneffektiven Energieverschleißes auf der Strecke bleiben. Ferner weiß man, daß die Stromlinienform des Spermienkopfes der Fortbewegung in Flüssigkeiten in idealer Weise angepaßt ist (DAVAJAN 1970). Jede morphologische Abweichung von der Norm ist deshalb mit einem erhöhten Strömungswiderstand verbunden, ein rascherer Energieverbrauch ist die Folge. Schließlich wird die Frage diskutiert, ob die Selektion mißgebildeter Spermien auf einen Mangel an gespeicherter Energie zurückzuführen ist oder auf die Unfähigkeit abnormer Spermien, im Mucus bereitstehende Nährstoffe zu metabolisieren (DAVAJAN 1970).

Zervixschleim, der aus der lutealen Phase oder von Patientinnen stammt, die Oestrogen-Gestagen-Kombinationspräparate als Ovulationshemmer einnehmen, hat eine völlig andere Struktur als ovulatorischer Mucus:



Abb. 1.7 Schematische Darstellung der Struktur von lutealem Zervixschleim (nach ODEBLAD 1966 und DAVAJAN 1970)

Man findet keine oder nur geringgradige Mizellenbildung. Stattdessen liegen die Makromolekülketten meist gesondert und bilden

ein sehr dichtes, engmaschiges Netz (Maschenweite ca. $0,3\mu$). Da der Spermienkopf (Breite $2,5\mu$) rund 8 mal größer ist als die durchschnittliche Maschenweite, ist schon ein Eindringen der Spermien in den Mucus unmöglich, ganz zu schweigen von ihrer Wanderung. - Die Makromolekülfilamente liegen weder parallel zueinander noch lassen sie eine bevorzugte Verlaufsrichtung erkennen. Für die Konsistenzänderung des Mucus in der postovulatorischen bzw. praemenstruellen Periode scheint neben der Abnahme der Maschenweite des Gels auch noch eine Zunahme des Vernetzungsgrades der Makromoleküle verantwortlich zu sein. Für letztere Annahme spricht nicht nur der erhöhte Neuraminsäuregehalt des lutealen Schleims; der höhere Vernetzungsgrad läßt sich auch rechnerisch aus der veränderten Elastizität und Strömungscharakteristik des Mucus ableiten (ODEBLAD 1966).

Daß die genannten postovulatorischen Veränderungen der räumlichen Anordnung der Glykoproteinmoleküle im Zervixschleim durch den zunehmenden Progesteroneinfluß induziert werden, steht inzwischen außer Zweifel. Jedoch fand ODEBLAD (1969), daß große Mengen Oestrogen bzw. länger dauernde Behandlung mit Oestrogenen ebenfalls die Mizellen-Struktur in einer Weise zerstören, daß der Schleim für Spermatozoen erschwert permeabel wird. ODEBLAD prägte hierfür den Begriff des "hyperoestrogenen Typs" des Zervikalschleims. Man findet ihn unter pathologischen Bedingungen auch bei Frauen mit Follikelpersistenzen oder vermehrter Oestrogensekretion. In jüngster Zeit ist es gelungen, durch elektronenmikroskopische Untersuchung des zervikalen Mucus aus verschiedenen endokrinen Stadien das von ODEBLAD berechnete Modell visuell zu bestätigen (ELSTEIN 1971).

1.9 Pathologische Veränderungen des Zervixschleims als mögliche Sterilitätsursache

Alle bis hierher zusammengetragenen Daten und Fakten über den Zervixschleim zeigen, daß es sich dabei um ein Substrat komplexer Natur handelt, bei dem schon geringste Veränderungen z.B. seiner biochemischen Zusammensetzung eine Sterilität bei sogenannten "normalen" Frauen erklärbar machen. Die Beschaffenheit des Zervikalschleims ist für die Wanderung der Spermien zum Ort der Befruchtung von gleicher Bedeutung wie die Eigenbeweglichkeit der Spermien. Sie kann deren aktive Wanderung zwar nicht

ersetzen, aber ebensowenig hat ein Spermatozoon, wie beweglich es auch immer sei, eine ausreichende Chance, die Zervix unter inadäquaten Bedingungen zu passieren. Das Spektrum der Krankheiten, die über Veränderungen des Zervixschleims zur Sterilität führen, ist verhältnismäßig breit gefächert. Es kommen hormonelle und nervöse Störungen sowie Störungen von Seiten der Zervix in Betracht.

Hypoöestrogenismus. Absoluter oder relativer Oestrogenmangel oder verminderte Oestrogenproduktion am Ende der Follikelphase führen dazu, daß die Veränderungen der praeovulatorischen Phase ausbleiben oder sich nur ungenügend entwickeln. Folge ist eine verminderte Sekretion mit zäher Konsistenz.

Dysmucorrhoe. Bei mangelhafter Ansprechbarkeit der Zervixdrüsen auf Oestrogene und Gestagene findet man ähnlich wie beim Hypoöestrogenismus zum Ovulationstermin anstelle des massigen ovulatorischen Schleims einen viskösen Schleimpfropf mit geringer Spinnbarkeit und fehlender Kristallisation. Mangelnde Reaktionsbereitschaft des Erfolgsorgans kann idiopathisch sein, d.h. bei der Zervix selbst liegen, oder vegetativ - nervös bedingt sein. Auf letzterem Weg entstehen unter Umständen auch Hypersekretionszustände, die über eine Störung des chemotaktischen Spermientransports zu einer Fertilitätseinschränkung führen können (BICKENBACH).

Bei Hypoöestrogenismus und Dysmucorrhoe bleibt wegen der bestehenden Konsistenzveränderungen des Mucus die Spermieninvasion aus. Kommt es jedoch trotz typischer praeovulatorischer Veränderungen an der Zervix und trotz sicher fertilen Spermias nicht zur Befruchtung, so dürfte eine Spermienfeindlichkeit des Mucus vorliegen, für die folgende Ursachen in Frage kommen: pH-Verschiebungen, Infektionen und Antikörper gegen Spermien.

pH-Verschiebungen. Bei pH 6,0 werden die meisten Spermien immobilisiert, der Motilitätsverlust ist bei einem pH-Abfall unter 4,0 irreversibel (DICKINSON und BRYANT).

Infektionen. Die Cervicitis stellt nach KÖHNELT die prozentual häufigste Ursache für Veränderungen des zervikalen Faktors dar. Als Erreger kommen Trichomonaden, Candida albicans, sowie pathogene Bakterien wie E. coli, Streptococcus viridans und Streptococcus haemolyticus in Betracht. Letztere Keime findet man allerdings

auch in 85% der Fälle bei gesunden Frauen und bei Schwangeren. Durch welchen pathogenetischen Mechanismus die infektiösen Erreger den Aufenthalt der Spermien im Zervixschleim negativ beeinflussen, ist bislang umstritten. Man nimmt an, daß die reichlich vorhandenen Leukozyten in den Energiestoffwechsel der Spermien eingreifen und eine Verminderung ihrer Lebens- und Befruchtungsfähigkeit bewirken (BICKENBACH). Auch eine Phagozytose der Spermatozoen durch Leukozyten ist denkbar. Schließlich sollen E.coli, Str.viridans und Str.haemolyticus selbst eine spermizide Wirkung ausüben (KUHNELT).

Antikörper. Spermafeindliche Eigenschaften des Zervikalschleims im Sinne einer Spermaimmunität wurden besonders bei Frauen mit nicht aufzuklärender Sterilitätsursache beobachtet (KATSH, PARISH).

In diesem Kapitel sollte gezeigt werden, daß die Aufnahme von Spermien in die Zervix in hohem Maß von der Beschaffenheit des zervikalen Mucus abhängt. Letztere kann sich schon bei geringsten physiologischen oder pathologischen Veränderungen der Zervix oder der inneren Sekretion merklich ändern. Die Änderungen sind meßbar und erlauben Rückschlüsse auf die Funktionsfähigkeit des hormonellen Regelkreises und der peripheren Erfolgsorgane sowie auf Störungen derselben. Da aber auch bei gesunden Frauen die Qualität des Zervixschleims physiologischen Schwankungen unterliegt, müssen diese bei der Untersuchung des zervikalen Schleimpfropfes auf pathologische Veränderungen mitberücksichtigt werden.

Es erhebt sich dabei die Frage, wo die Grenze zwischen normalen und pathologischen Befunden zu ziehen ist bzw. welcher diagnostische Wert der Untersuchung des Zervixschleims zukommt. Vergleichende Untersuchungen zwischen normalem Zervixschleim und dem steriler Patientinnen sind bisher nur in geringer Zahl und zumeist an einem jeweils sehr begrenzten Patientenkollektiv angestellt worden (vgl. STEVENSON). Es sollte deshalb der Versuch unternommen werden, durch die Gegenüberstellung normaler und pathologischer Befunde die Verfahren zur Auswertung des Zervixfaktors, wie mikroskopische Untersuchung des Mucus, Mengenbestimmung, Bestimmung des Trockengehalts, der Spinnbarkeit, der

pH, des Kristallisationsmusters und der optischen Transparenz, auf ihren diagnostischen Aussagewert hin zu überprüfen und dabei gleichzeitig an einer größeren Zahl von Patientinnen die folgenden Fragen zu klären:

1. Wie groß ist die physiologische Streubreite der für eine gesunde Frau typischen Zervixbefunde?
2. Welche Veränderungen zeigt die Beschaffenheit des Zervixschleims bei Frauen mit geklärter und ungeklärter Sterilitätsursache?

2. Methodik.

Folgende Eigenschaften des Zervixschleims fertiler und steriler Patientinnen wurden untersucht: a) Menge, b) pH-Wert, c) Spinnbarkeit, d) Transparenz, e) Wassergehalt, f) Kristallisation, g) Trocknungsphänomene unter dem Deckglas.

Entnahme. Die Entnahme von Sekret aus dem Zervikalkanal erfolgte im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung. Nach Einstellung der Portio mit einem trockenen Spekulum wurde, soweit erforderlich, der äußere Muttermund mit einem Tupfer von Vaginalsekret gesäubert. Eine sterile Knopfkanüle wurde dann in den Zervikalkanal eingeführt und das Sekret mit einer 10 - ml - Einmalspritze angesaugt. In jedem Fall wurde versucht, sämtlichen vorhandenen Schleim zu sammeln. - Proben, die durch Blut oder Vaginalsekret verunreinigt waren, wurden verworfen.

- a) Menge. Die Spritzen wurden vor und nach der Entnahme des Zervixschleims gewogen, das Gewicht des Sekrets durch Differenz ermittelt.
- b) pH-Wert. Die Konzentration freier Wasserstoffionen wurde im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung direkt im Zervikalkanal mit einer Mikroelektrode (Ingold, Typ LoT 405 - M 5 NS) gemessen. Die pH-Sonde kann wegen ihres geringen Durchmessers von 5 mm auch bei Nulliparae mit geschlossenem Muttermund ohne Schwierigkeit in den Zervikalkanal vorgeschoben werden, wobei gleichzeitig ein inniger Kontakt der Elektrode mit der Zervikalwand und dem Sekret gewährleistet wird, welcher für die Genauigkeit der Messung von entscheidender Bedeutung ist. Ferner ermöglicht der geringe Membranwiderstand (50-100 M Ω bei 20° C) und die damit verbundene extrem hohe Anzeigege-
schwindigkeit der Elektrode noch genauere Messungen, als dies bei den gebräuchlichen hochohmigen Glaselektroden der Fall ist.-
Um eine Übertragung von Keimen auszuschließen, wurde die pH-Sonde nach jeder Messung mit 70%-igem Alkohol gereinigt, desinfiziert und in keimfreier Pufferlösung pH 7 aufbewahrt. Als Anzeigeeinstrument für unsere pH-Messungen verwendeten wir das Wechselstrom-betriebene Labor-pH-Meter 71 der Fa. Knick, Berlin. Dieses Gerät erlaubt im gesamten pH-Bereich von pH 0-14 reproduzierbare Messungen mit einer Genauigkeit von 0,02 pH-Einheiten unabhängig von der Temperatur des Meßobjektes (Elektrode). Das

pH-Meter wurde täglich vor seinem Gebrauch geeicht.

- c) Spinnbarkeit. Zur Prüfung der Spinnbarkeit wurde ein großer Tropfen Zervixsekret zwischen zwei Objektträgern gebracht und entsprechend der nachstehenden Abbildung zu einem Faden ausgezogen, dessen Maximallänge an einem Zentimetermaßstab abgelesen und registriert wurde.

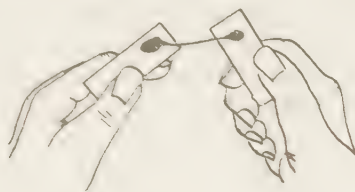


Abb. 2.1. Prüfung der Spinnbarkeit.

- d) Transparenz. Die Durchsichtigkeit des Zervixschleims beurteilten wir nach dem von RAUSCHER gegebenen Einteilungsschema:

- 1 = undurchsichtig
- 2 = getrübt
- 3 = opak oder schlierig
- 4 = klar

- e) Wassergehalt. Wir berechneten den Wassergehalt W des Zervixschleims aus dem Frischgewicht F und dem Trockengewicht T nach der Formel

$$W = 100 \cdot \left(1 - \frac{T}{F}\right) \quad (\%)$$

Frishgewicht und Trockengewicht des Mucus wurden wie folgt bestimmt: Eine möglichst große Menge Zervixsekret wurde auf einen gereinigten, trockenen Objektträger aufgetragen. Um einen Gewichtsverlust durch Verdunstung auszuschließen, wurde das Präparat sofort gewogen. Zuvor war das Gewicht des leeren Objektträgers bestimmt worden, so ließ sich das Frischgewicht F des Zervixschleims aus der Gewichtsdiiferenz ermitteln. Die Probe wurde anschließend in einem Wärmeschrank bei 60°C mindestens 48 Stunden lang getrocknet und erneut gewogen. Auch hier erhielten wir durch Gewichtsdiiferenz das Nettogewicht - diesmal des getrockneten Mucus (T). Die Gewichtsangaben lagen in der Größenordnung zwischen 10^{-1} und 10^{-3} g.

Mit der von uns verwendeten Analysenwaage Mettler Typ B (Pa.

Spoerhase AG, Gießen) konnten Gewichtsbestimmungen mit einer Genauigkeit von $\pm 10^{-4}$ g durchgeführt werden. Aus obenstehender Formel ersieht man, daß dieser Meßfehler das Ergebnis umso mehr verfälscht, je spärlicher die Probe und je geringer gleichzeitig ihr Wassergehalt ist. Für die kleinste berücksichtigte Sekretmenge wurde der Wassergehalt mit einem Meßfehler von 0,61% berechnet. Alle übrigen Messungen liegen unter dieser Fehlergrenze.

- f) Kristallisation. Wir beurteilten das Kristallisations- oder Arborisationsvermögen des Zervixschleims bei mikroskopischer Betrachtung des getrockneten Smears. Da eine quantitative Erfassung der Befunde nur diagnostische Aussagekraft hat, wenn sie nach einem eindeutigen Schema erfolgt, haben wir anhand eigener Beobachtungen ein Registrierschema entwickelt, das sich für unsere Zwecke sehr geeignet erwiesen hat:

Tab. 2.1 Schema zur Quantifizierung des Kristallisationsvermögens des Zervixschleims:

Kristallisationsgrad	B e f u n d
0 (negativ)	Keine Arborisation, nur Schleim, Detritus, Epithelien und Leukozyten, die manchmal in Form von kristallähnlichen Strukturen angeordnet sind ("Pseudoarborisation")
1 (schwach positiv)	An <u>wenigen</u> Stellen im Smear vereinzelte <u>kleine Inseln</u> mit dendritischen, moos- oder sternartigen Kristallen innerhalb eines großen Areals von Schleim, Detritus und Zellen.
2 (positiv)	An <u>zahlreichen</u> Stellen im Smear <u>große Inseln</u> mit deutlicher Kristallisation (typ. Farnkrautmuster, od. moos- u. sternartige Kristalle), dazwischen immer noch große Felder aus zellulärem und amorphem Material
3 (stark positiv)	Deutliche Arborisation im ganzen Smear (typ. Farnkrautmuster oder dendritische Kristalle), Leukozyten und Epithelien sehr selten.

Es ist bekannt, daß bei stark positiver Arborisation die Form der Kristalle im getrockneten Smear nicht von der Qualität, sondern von der Quantität, d.h. der Schichtdicke des Smears abhängt. Dementsprechend sieht man in einem dicken Ausstrich grobe Kristalle, deren Formen an Palmwedel, Farnkraut oder Eisblumen erinnern, während die zarten dendritischen Kristalle mit typischem Wellenverlauf der Hauptachse und deutlich verzweigten Seitenketten erst bei geringer Schichtdicke zum Vorschein kommen. Da nicht die Differenzierungsprodukte des Kristallisationsprozesses, sondern nur die Kristallbildung an sich diagnostischen Aussagewert hat, haben wir auf eine weitere Unterteilung der Gruppe "stark positiv" nach Kristallform verzichtet.

- g) Trocknungsphaenomene unter dem Deckglas. Ein Tropfen Zervixschleim wurde zu einem Faden ausgezogen und auf einen Objektträger aufgebracht. Bei fehlender Spinnbarkeit wurde nur eine Probe von nicht - gestrecktem Mucus auf den Objektträger aufgetragen. Auf den Schleim wurde ein Deckglas gelegt und leicht festgedrückt. Das so gewonnene Präparat wurde in einem Trockenschrank bei 60° C für 48 Stunden getrocknet und danach unter dem Mikroskop ausgewertet. Für die Beurteilung spielten der Reinheitsgrad, die Kristallbildung und besonders die Ausbildung und Form von Schleimsträngen sowie des dazwischenliegenden Kanalsystems eine Rolle (s.Tab.2.2.). Auf der Grundlage der im Verlauf der Untersuchungen gemachten Beobachtungen wurde ein Punktsystem entwickelt, das bei hoher Punktzahl eine starke Oestrogenwirkung und bei niedriger Punktzahl eine geringe Oestrogen- und erhöhte Gestagenwirkung anzeigt. Auf Seite 81 bis 83 dieser Arbeit sind derartige Trocknungsmuster durch fotografische Abbildungen illustriert.

Kriterium	Punkte	B e f u n d	Abbildung
Reinheitsgrad des Smear	2 1 0	sauber stellenweise verun- reinigt schmutzig (Epithelien, Leucocyten, Detritus)	5.23 5.20, 5.21 5.28, 5.29
dendritische Kristalle im Smear	2 0	kommen vor kommen nicht vor	5.19, 5.26
Kanäle zwischen den Schleimsträngen	2 1 0	keine Lichtung erkenn- bar sehr eng weit	5.18, 5.19 5.24 5.22, 5.29
Randkonturen der Schleimstränge	2 1 0	zart deutlich grob	5.18, 5.19, 5.23 5.26, 5.29 5.22
paralleler Verlauf der Schleimstränge	2 0	wird beobachtet wird nicht beobachtet	5.23, 5.24 5.20, 5.21, 5.30
Ästelung der Kanäle zwischen den Schleim- strängen	2 1 0	dichte, feine Äste- lung mäßig dichte Ästelung spärliche, grobe Ästelung	5.20, 5.23, 5.24 5.26, 5.29 5.30
Dichte des Kanal- systems zwischen den Schleimsträngen	2 1 0	regelmäßig-dichtes Kanalnetz unregelmäßig, teils dichtes, teils weit- maschiges Kanalnetz sehr weitmaschiges Kanalnetz	5.20, 5.23, 5.24 5.27 5.30

Tab. 2.2. Punktsystem zur Beurteilung des getrockneten Zervix-
schleims.

Von jeder Patientin, deren Zervixschleim wir untersuchten, wurden Alter, Geburten- und Regelanamnese, gynäkologische Erkrankungen und gegebenenfalls die Ursache der Sterilität, soweit bekannt bzw. die Dauer des Kinderwunsches registriert.

Die Untersuchungsergebnisse wurden nach folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

1. Zyklische Veränderungen der biophysikalischen Eigenschaften des Zervixsekrets gesunder und ungeklärt-steriler Frauen
2. Unterschiede zwischen dem Mucus gesunder (einschließlich hormonbehandelter) Frauen und solcher mit endokrin-bedingter Sterilität.

3. Ergebnisse

Wir untersuchten insgesamt 206 Zervixschleime; davon stammten 114 von gesunden Frauen und 92 von sterilen Patientinnen, die wegen Zyklusstörungen und/oder bestehendem Kinderwunsch in die Sterilitätssprechstunde der Klinik kamen.

Entsprechend der Hormonsituation, in der wir das Zervixsekret entnahmen, und ihrer Auswirkung auf den Zervixfaktor, wurden die Befunde der Untersuchung des Zervikalschleims folgenden Gruppen zugeordnet:

	Zahl der Schleime
I. Gesunde Frauen	
a) Follikelphase	13 (6%)
b) Mittzyklische (präovulatorische und periovulatorische Phase)	27 (13%)
c) Lutealphase	28 (14%)
d) Hormonbehandelte Frauen	
1. Ovulationshemmer: Einphasenpräparate	25 (12%)
2. Ovulationshemmer: Zweiphasenpräparate	16 (8%)
3. Oestrogenbehandelte Frauen	5 (2%)
II. Geklärte Sterilität	
a) Primäre und sekundäre Amenorrhoe	52 (25%)
b) Oligomenorrhoe	8 (4%)
c) Regeltempoanomalien bei biphasischen Zyklen	10 (5%)
III. Ungeklärte Sterilität	22 (11%)
	206

Tab. 3.1 Zusammensetzung der Untersuchungen

Zu I: Bei der Abgrenzung der präovulatorischen Phase haben wir und an die von RAUSCHER gegebene Definition gehalten und verstehen darunter das Zeitintervall vom 4.-2. Tag vor dem präsumptiven Ovulationstermin, den wir in der Annahme einer konstanten Corpus-luteum-Phase 14 Tage vor der nächsten zu erwartenden Menstruation festlegten. Dagegen bezeichnen wir den dreitägigen Zeitraum vom 1.Tag vor bis zum 1.Tag nach dem vorausberechneten Ovulationstermin als "periovulatorische Phase", und die gesamte Zeitspanne vom 4. Tag vor bis zum 1. Tag nach dem Eisprung als "mittzyklische Phase".

Zu II: Die Verteilung und Häufigkeit der Ursachen endokrin bedingter Sterilität zeigt Tab. 3.3 auf Seite 43.

Zu III: Als "ungeklärt" sahen wir eine Sterilität an, wenn mindestens ein Jahr ohne Kontrazeption Kinderwunsch bestand. Dabei mußten als Ursache der Konzeptionsschwierigkeiten pathologisch-anatomische Veränderungen des Genitaltraktes sowie eine Fertilitäts-einschränkung des Mannes ausgeschlossen sein und die Basaltemperaturkurve einen biphasischen Verlauf erkennen lassen.

Nicht von allen Patientinnen, die wir untersuchten, liegen Angaben über alle zu bestimmenden Eigenschaften des Zervixschleims vor. So konnten zwar in allen 206 Fällen pH-Messungen vorgenommen werden, bei 19 Frauen war jedoch aufgrund der hormonellen Situation kein Mucus zu gewinnen, und in allen übrigen Fällen, wo Angaben über Wassergehalt, Spinnbarkeit, Transparenz und/oder Kristallisationsvermögen fehlen, waren die gesammelten Mengen so gering, daß sich die genannten Größen nicht exakt messen bzw. mit Sicherheit beurteilen ließen. Tab. 3.2. gibt einen Überblick über die Auswahl der vorliegenden Meßwerte und Befunde:

Angaben über	Zahl
pH	206
+ Kristallisation	184
+ Transparenz	182
+ Spinnbarkeit	177
+ Wassergehalt	160

Tab. 3.2. Übersicht über Art und Zahl der durchgeführten Messungen

Tab. 3.3. Verteilung der Amenorrhoeursachen bei 60 geschlechtsreifen Patientinnen der Hormonsprechstunde:

Primäre Amenorrhoe

	Ursache	Anzahl
Nicht geklärt		2 (3,3%)
Zentral	Hypothalamische Amenorrhoe	1 (1,7%)
Peripher	Gonadendysgenese	1 (1,7%)
Endokrino- pathien	Kongenitales AGS	1 (1,7%)
		5 (8,3%)

Sekundäre Amenorrhoe

	Ursache	Anzahl
nicht geklärt		8 (13,3%)
Zentral	Idiopath.hypothalam.Amenorrhoe	7 (11,7%)
	Sek.Amenorrhoe nach Einnahme v. Ovulationshemmern	6 (10,0%)
	Postpartale Amenorrhoe	1 (1,7%)
	Anorexia mentalis	1 (1,7%)
	Reaktiv-psychogene Amenorrhoe	4 (6,6%)
	Sek.Amenorrhoe bei konsumierenden Erkrankungen	3 (5,0%)
		22 (36,7%)
Hypophysär	Chromophobe Adenome: Forbes-Albright-Syndrom	3 (5,0%)
	Postpartale Hypophyseninsuffizienz:	
	Sheehan-Syndrom	1 (1,7%)
Ovariell	Hypogonadotroper Hypogonadismus bei sek. Ovarialhypoplasie	1 (1,7%)
	Polycystische Ovarien:Stein-Leventhal-Syndrom	8 (13,3%)
		9 (15,0%)
Endokrino- pathien	Dysfunktion der NNR	3 (5,0%)
	Hypothyreose	1 (1,7%)
		4 (6,7%)

Oligomenorrhoe

Follikelpersistenz

8 (13,3%)

Die Befunde des Zervixschleims, den wir bei Frauen mit regelmäßigen biphasischen Zyklen entnahmen, wurden in Abhängigkeit vom Zyklustag in ein Koordinatensystem eingetragen. Bei den Darstellungen wählten wir den durch Basaltemperaturmessung ermittelten Ovulationstermin als Mittelpunkt der Abszisse von dem aus die gemessenen Werte nach beiden Seiten hin aufgetragen wurden. Auf diese Weise konnten wir die durch eine verschiedene Zykluslänge bedingte Fehlerquelle ausschließen. - Auf der Ordinate wurden in Einzeldarstellungen die folgenden Parameter aufgetragen:

- a) Menge des Zervixschleims in mg
- b) Wasserstoffionenkonzentration
- c) Spinnbarkeit
- d) Transparenz
- e) Wassergehalt
- f) Kristallisationsgrad
- g) Punktzahl nach Auswertung des getrockneten Schleims gemäß dem in Kapitel 2 beschriebenen Punktsystem.

In den Abbildungen 5.1. bis 5.7. sind die Meßwerte durch Punkte gekennzeichnet, wenn sie einer gesunden Frau zugehörig sind, und durch Kreuze, wenn sie von einer Patientin mit ungeklärter Sterilität stammen. Auf den genannten Abbildungen repräsentiert jeder einzelne Punkt den Meßwert, der bei einer Frau an einem Zyklustag gewonnen wurde, sodaß "Momentaufnahmen" hinsichtlich der Beschaffenheit des Zervixschleims von vielen Frauen zu einer Übersicht zusammengefaßt sind.

Um die zyklischen Veränderungen der Eigenschaften des Zervixschleims unabhängig von den zum Teil sehr großen physiologischen Schwankungen herauszustellen, haben wir den Zyklus in 5 Phasen unterteilt und für jede dieser Phasen das arithmetische Mittel unserer Meßwerte bestimmt. Die entsprechenden Kurven sind in Abb. 5.12 dargestellt. - Für Kristallisationsgrad, Transparenz und Spinnbarkeit ist die Berechnung von Durchschnittswerten nicht sinnvoll. Hier haben wir die Änderungen der prozentualen Häufigkeit, mit der die jeweiligen Befunde (z.B. Kristallisationsgrad ≥ 3 , oder Spinnbarkeit ≥ 10 cm) innerhalb der einzelnen Zyklusphasen auftreten, als Basis unserer graphischen Darstellung herangezogen. In den Abbildungen 5.1 - 5.7 werden nur die Schleimbefunde gesunder und ungeklärt - steriler Frauen miteinander verglichen.

Die Abbildungen 5.9 - 5.15 machen die Unterschiede zwischen dem Mucus gesunder (einschließlich hormonbehandelter) Frauen und solcher mit endokrin bedingter Sterilität deutlich. Hier wurden für jeden Parameter (Menge, pH, Spinnbarkeit usw.) Verteilungskurven angelegt, die die prozentuale Häufigkeit und Streubreite der betreffenden Meßwerte innerhalb der oben beschriebenen Gruppen wiedergeben. Zum Vergleich zwischen den Gruppen hinsichtlich Lage der Verteilungsmaximima und Streuung der Werte wurden die Abszissen der betreffenden Kurven untereinander projiziert. Auf der untersten Abszisse ist die Einteilung der Meßbereiche angegeben, auf den einzelnen Ordinaten jeweils der Prozentsatz der Meßwerte, die in den betreffenden Meßbereichen liegen.

Die Gruppen "oestrogenbehandelte Frauen" und "Regeltempoanomalien bei biphasischen Zyklen", vertreten durch 5 bzw. 10 Fälle, erschienen uns nicht hinreichend repräsentativ und mußten daher außer acht gelassen werden. Auch die Gruppe "ungeklärte Sterilität" konnte in den Darstellungen nicht mit den übrigen Gruppen verglichen werden, weil die 22 Schleime aus verschiedenen Zyklusabschnitten stammten, folglich zum Zeitpunkt der Sekretentnahme keine einheitliche hormonelle Situation vorlag.

a) Menge. In der Follikelphase betrug die durchschnittlich gemessene Schleimmenge bei gesunden Frauen 135 mg (Abb. 5.8). Sie erreichte in der periovulatorischen Phase einen Gipfel von 437 mg. Der Durchschnittswert in der Lutealphase lag bei 84 mg, zwischen dem 8. Tag nach der Ovulation und dem Ende des Zyklus lag die durchschnittliche Menge noch niedriger (27 mg).

Die physiologische Streuung ist in allen Zyklusabschnitten beträchtlich (Abb. 5.1). Deutliche Grenzen sind nur nach oben gesetzt: In der Follikelphase wurde die größte Menge mit 310 mg gemessen, in der Lutealphase lag kein Wert über 250 mg. In der mittzyklischen Phase konnten in einem Fall 1185 mg Schleim entnommen werden, der niedrigste gemessene Wert betrug 35 mg.

Ein Vergleich zwischen gesunden und ungeklärt-sterilen Frauen (diese Werte sind durch Kreuze dargestellt) zeigt, daß bei letzteren die Schleimmengen im Durchschnitt zwar geringer sind, aber mit je zwei Ausnahmen in der Follikel- und mittzyklischen Phase innerhalb der physiologischen Streubreite liegen. In Abb. 5.9 wurde zum Vergleich der Verteilungskurven für die

Zervixschleim-Menge eine logarithmische Bereichseinteilung gewählt.

48,2 % der mittzyklisch gemessenen Schleimmengen waren größer als 316 mg (das entspricht dem Bereich $\geq 2,5$). Bei Frauen, die als Ovulationshemmer Zweiphasenpräparate einnahmen, wurden in 56,3% der Fälle Mengen gefunden, die über diesem Schwellenwert lagen, in den übrigen in Abb. 5.9 aufgeführten Gruppen lagen die Werte mit einer Ausnahme darunter.

In einem Fall endokrin-bedingter Sterilität wurden 462 mg Mucus entnommen. Als Ursache der Sterilität wurde eine Follikelpersistenz diagnostiziert. Im übrigen entspricht die Häufigkeitsverteilung der Schleimmengen primär und sekundär amenorrhöischer Patientinnen ziemlich exakt der Verteilung in der Lutealphase und bei Frauen, die Einphasenpräparate als Ovulationshemmer einnahmen (Abb. 5.9).

- b) pH-Wert des Zervixschleims. Die Wasserstoffionenkonzentration des Zervixschleims lag bei 203 Messungen im Bereich pH 5,5 - 7,5. In 3 Fällen wurden Werte kleiner als pH 5,5 gefunden. Abb. 5.2 zeigt die pH-Werte des zervikalen Mucus in Abhängigkeit vom Zyklustag. Die Werte streuen während des gesamten Zyklus um einen Mittelwert von pH 6,85; die Verteilung innerhalb der physiologischen Streubreite (pH 5,6 - 7,5) folgt einer Gauß-Kurve (Abb. 5.10), wobei das Häufigkeitsmaximum bei pH 6,75 - 6,99 in der mittzyklischen und lutealen Phase und bei pH 7,0 - 7,24 in der Follikelphase liegt.

Weder bei ungeklärt-Sterilen noch bei Patientinnen mit endokrin bedingter Sterilität ergaben sich Unterschiede zu gesunden Frauen. (Abb. 5.2 und 5.10).

- c) Spinnbarkeit. Die Spinnbarkeit des Zervixschleims wurde in 4 Bereiche eingeteilt: ≤ 1 cm (=nicht spinnbar), 2 - 5 cm, 6 - 9 cm, ≥ 10 cm (maximal spinnbar). Abb. 5.3 zeigt die zyklischen Veränderungen der Spinnbarkeit; sie war bei 74% aller mittzyklischen Schleime gesunder Frauen maximal (≥ 10 cm) und betrug in keinem Fall ≤ 1 cm (Abb. 5.11). Bei Frauen, die Zweiphasenkontrazeptiva einnahmen, fanden wir fast dasselbe Ergebnis. Dagegen wurden in der Lutealphase nur 3 mal Werte über 5 cm und in keinem Fall maximale Spinnbarkeit gefunden. Ganz ähnliche Verhältnisse boten sich in der Gruppe "Ovulationshemmer: Einphasenpräparate".-

In der Follikelphase waren alle Werte annähernd gleich häufig vertreten.

Ein Vergleich zwischen gesunden und sterilen Frauen ergibt, daß in den Fällen ungeklärter Sterilität die Werte während der Follikel- und mittzyklischen Phase meist niedriger lagen als bei gesunden Frauen (Abb. 5.3). In einem Fall war mittzyklischer Schleim nicht spinnbar. - Bei hormonell-bedingten Sterilitäten wurden häufiger niedrige Werte für die Spinnbarkeit gefunden als bei gesunden Frauen in der prae- und periovulatorischen Phase. Die Häufigkeitsverteilung der Werte entspricht der Follikel - bzw. Lutealphase gesunder Frauen. Bei 4 von 9 hormonell-sterilen Frauen mit maximal spinnbarem Zervixschleim wurde die Diagnose "Follikelpersistenz" gestellt.

- d) Transparenz. Mittzyklischer Zervixschleim gesunder Frauen war in 89% der Fälle glasklar, in 11% opak oder schlierig (Abb.5.12). Narezu dasselbe Ergebnis wurde bei Frauen gefunden, die Zweiphasen-Ovulationshemmer einnahmen; 2 Schleime waren jedoch undurchsichtig.

Follikulärer Mucus war annähernd gleich oft undurchsichtig, trüb, opak oder klar. 81% der lutealen Schleime waren undurchsichtig oder trüb und nur in einem Fall klar. Entsprechendes fanden wir auch bei zervikalem Mucus der Frauen, die Einphasenkontrazeptiva einnahmen.

Mittzyklischer Zervixschleim ungeklärt-steriler Patientinnen war nur in der Hälfte der Fälle klar, in einem Fall sogar undurchsichtig (Abb. 5.4). Zervixschleim amenorrhöischer und oligomenorrhöischer Frauen war (ähnlich wie follikulärer Mucus) ebenso häufig undurchsichtig wie klar. Bei 7 Frauen mit klarem Schleim lag eine Follikelpersistenz vor.

- e) Wassergehalt. Der Wassergehalt des Zervixschleims gesunder Frauen schwankt zwischen 92 und 99%, nur in 3 Fällen lagen die Werte darunter (Abb. 5.5). In der Follikelphase betrug der durchschnittliche Wassergehalt 95,6%. Er stieg in der mittzyklischen Phase auf 97,9% (arithmetischer Mittelwert) an und sank in der Lutealphase auf 94,4% ab (Abb.5.8).

Der Wassergehalt des mittzyklischen Zervixschleims lag bei gesunden Frauen zwischen 95,6% und 99,0%. In 54% der Fälle war er größer als 98,0%, in weiteren 19% war er kleiner als 97,0%

(Abb.5.13). Vergleichbare Ergebnisse fanden wir auch in der Gruppe "Ovulationshemmer: Zweiphasenpräparate". Je 45% aller Schleime der Follikal- und Lutealphase und 67% der Schleime gestagenbehandelter Frauen ("Einphasenpräparate") enthielten weniger als 95,0% Wasser, die übrigen für den Wassergehalt gefundenen Werte verteilten sich in den genannten Gruppen regellos im Streubereich über 95,0% Wassergehalt (Abb.5.13).

Bei ungeklärt-sterilen Patientinnen war der Wassergehalt des mittzyklischen Schleims im Durchschnitt geringer als bei gesunden Frauen, die Werte lagen aber ausnahmslos innerhalb der physiologischen Streubreite. - Der Wassergehalt des Zervixschleims amenorrhöischer und oligomenorrhöischer Patientinnen war mit dem des lutealen Schleims vergleichbar. In 7 von 18 Fällen, in denen für den Wassergehalt Werte über 97% gefunden wurden, lag eine Follikelpersistenz vor.

- f) Kristallisation. Die Kristallisation des Zervixschleims gesunder Frauen war in der Follikelphase bei 70% und in der mittzyklischen Phase bei 96% positiv bis stark positiv (Abb. 5.14). In der Lutealphase wurde bei keinem Schleim stark positive Kristallisation beobachtet, bei 78,5% der untersuchten Schleime war die Kristallisation negativ bis schwach positiv. Der Schleim hormonbehandelter Frauen kristallisierte bei Anwendung von Zweiphasenpräparaten wie mittzyklischer Mucus und bei Anwendung von Einphasenpräparaten wie lutealer Mucus (Abb.5.14).
- Bei Frauen mit ungeklärter Sterilität war in einem Fall die Arborisation am Tag der Ovulation negativ, in einem Fall fanden wir noch am 20.Zyklustag stark positive Kristallisation (Abb.5.6). Negative bis schwach positive Kristallisation war bei primär und sekundär amenorrhöischen Frauen häufiger zu beobachten als positive. Stark positive Kristallisation fanden wir nur in 3 Fällen von psychogener Amenorrhoe, in einem Fall bestand ein Stein-Leventhal-Syndrom. Bei 5 weiteren Fällen mit stark positiver Arborisation lag eine Follikelpersistenz vor.
- g) Trocknungsmuster. Bei der Auswertung des Trocknungsmusters nach dem oben beschriebenen Punktsystem waren bei gesunden Frauen abgesehen von jeweils 2 Ausnahmen alle Schleime der Follikal- und mittzyklischen Phase mit 6 bis 13 Punkten zu bewerten (Abb.5.7). In der Lutealphase wurden nur bei 2 Schleimen mehr als 5 Punkte gezählt. In 2 Fällen ungeklärter Sterilität wurde mittzyklischer

Schleim mit 2 Punkten bewertet. - Bei endokrin-bedingten Sterilitäten fanden wir häufiger niedrige als hohe Punktzahlen (Abb.5.15).

Fotografische Abbildungen der verschiedenen Trocknungsmuster sind auf Seite 81 - 83 wiedergegeben. Eine Interpretation der morphologischen Erscheinungsformen getrockneten Schleims erfolgt in der anschliessenden Diskussion auf Seite 50.

4. Diskussion

Auf den Zusammenhang zwischen der Beschaffenheit des Zervixschleims und seiner Durchlässigkeit für Spermatozoen wird in allen einschlägigen Publikationen seit den Arbeiten von SIMS (1868) hingewiesen. In der Einleitung dieser Arbeit wurde der Einfluß der Beschaffenheit des zervikalen Mucus auf die Spermienpenetrationsfähigkeit deshalb noch einmal ausführlich dargelegt, weil letztlich allein die Spermiedurchlässigkeit des Zervixschleims entscheidend ist hinsichtlich der Frage nach dem Vorliegen einer zervikal-bedingten Sterilität.

Nun ist aber zum einen die direkte Messung der Spermienpenetrationsfähigkeit technisch zu aufwendig, als daß sie als Routineuntersuchung Eingang in die gynäkologische Praxis finden könnte. Zum anderen kann eine mangelhafte Spermienpenetrierbarkeit viele Ursachen haben und besagt lediglich, daß im Zervixschleim ein Defekt vorliegt. Sinnvoller erscheint es uns deshalb, bei der Untersuchung des zervikalen Mucus danach zu fragen, wo dieser Defekt liegt, mit anderen Worten: welche für die Spermienpenetration wichtige Eigenschaft des Zervixschleims pathologisch verändert ist.

Aus diesen beiden Gründen haben wir die biophysikalischen Eigenschaften des Zervixschleims im einzelnen untersucht, einmal als Indices für die Qualität und damit die Spermienpenetrierbarkeit des Mucus, als zweites, um zu eruieren, welche pathologischen Veränderungen des Zervixschleims bei sterilen Frauen speziell gefunden werden.

a) Menge

Was die zyklischen Veränderungen der täglich sezernierten Schleimmenge betrifft, decken sich unsere Ergebnisse weitgehend mit denen VIERGIVERS und POMMERENKES (1944a, 1946). VIERGIVER untersuchte in seinen Arbeiten jeweils 4 ausgewählte Patientinnen täglich über eine Zeitspanne von 1 - 6 Zyklen und erhielt für den Einzelfall zwar einen charakteristischen Kurvenverlauf mit deutlichem mittzyklischen Gipfel. Eine gemeinsame Abbildung aller gemessenen Werte in einem Diagramm, also nicht nach Patient und Einzelzyklus aufgetrennt, ergab jedoch praktisch dasselbe Bild

wie unsere Abbildung 5.1. Die tägliche Schleimproduktion hängt also nicht nur von der jeweiligen Zyklusphase ab, sondern sie unterliegt darüberhinaus auch erheblichen individuellen Schwankungen, sodaß die bei einer einmaligen gynäkologischen Untersuchung gefundene Zervixschleim-Menge noch keinen Rückschluß auf bestehende Konzeptionschancen erlaubt.

Allerdings fanden wir ähnlich wie bereits STEVENSON, daß bei sterilen Patientinnen die vorhandenen Schleimmengen in über 90 % der Fälle unter dem Durchschnittswert lagen, der bei gesunden Frauen zum Zeitpunkt des Konzeptionsoptimums ermittelt wurde. (Abb. 5.9)

Die Bedeutung der Menge des im Zervikalkanal vorhandenen Schleims für die Konzeption wird ersichtlich unter dem Aspekt, daß die Zervix mit ihrem wässrigen klaren Schleim und nicht etwa das hintere Scheidengewölbe das sogenannte Receptaculum seminis darstellt (EARTON und WIESNER). Die Größe dieses Spermienreservoirs, das nur Platz für eine begrenzte Zahl von Spermien bieten kann, ist mitbestimmend darüber, wieviele Spermatozoen im weiblichen Genitaltrakt überleben, da die Lebensdauer der Spermien im sauren Scheidenmilieu nur auf 2 Stunden befristet ist.

Ein weiterer ursächlicher Zusammenhang zwischen Mindersekretion und Fertilitätsminderung läßt sich durch die vergleichsweise geringere neutralisierende Wirkung des alkalischen und an organischen Puffersubstanzen reichen Zervixschleims auf den sauren Scheideninhalt herstellen.

In erster Linie ist jedoch die Schleimsekretionsrate als Ausdruck einer östrogenen Stimulation zu werten, die sich auch auf die Beschaffenheit des Zervixschleims und seine Spermienpenetrierbarkeit auswirkt. Eine Verminderung der Zervixschleimmenge kommt selten als isolierte Störung vor. Man findet sie z.B. bei einer Reduzierung des sezernierenden Drüsenepithels durch Konisation oder Elektrokoagulation sowie nach chronischer Zervizitis. Ferner kann sich hinter einer Verringerung der Schleimproduktion der Zervix ohne pathologische Veränderung der Schleimbeschaffenheit eine verminderte Ansprechbarkeit der Zervixdrüsen auf Östrogene verbergen. In der Regel ist aber die zervikale Hyposekretion ein Zeichen verminderter hormoneller Stimulation infolge absoluten oder relativen Östrogenmangels. Dadurch bleiben auch die typischen Ver-

änderungen der präovulatorischen Phase im Zervixschleim aus, so-
daß letzten Endes nicht die Verkleinerung des Spermienreservoirs,
sondern die erhöhte Viskosität des Mucus das wahre Konzeptions-
hindernis darstellt.

b) Wasserstoffionenkonzentration

Es wird mittlerweile allgemein anerkannt, daß mittzyklisches
Zervixsekret alkalisch reagiert. In Wirklichkeit gibt es jedoch
kein Merkmal des Zervixschleims, über das größere Meinungsverschie-
denheiten und widersprüchlichere Untersuchungsergebnisse existie-
ren. Schon die Abgrenzung des Normbereichs bereitet Schwierigkei-
ten und wird von den einschlägigen Autoren unterschiedlich ange-
geben (siehe Seite 10). Auch die Frage nach einer zyklischen Ver-
änderung der pH-Werte wird unterschiedlich beantwortet (vergleiche
HELBING, MÜLLER 1960).

Solche Widersprüche sind wenigstens zum Teil durch die Methode
der pH-Messung bedingt. BRECKENRIDGE (1950) und STEVENSEN haben
die pH-Werte mit Indikatorpapier bestimmt, PALMER (1938) und
SEGUY (1933a) durch Kolorimetrie, HELBING und MÜLLER mit einer
Glaselektrode verschiedenen Fabrikats.

BRECKENRIDGE ermittelte gesondert die intrazervikalen pH-Werte und
die des abgesaugten Zervixsekrets, SEGUY, PALMER und SCHOCKAERT
haben das pH am äußeren Muttermund (zum Teil ohne vorherige Säü-
berung von Verunreinigungen durch Vaginalsekret) gemessen, MÜLLER
und HELBING gingen mit der Glaselektrode direkt in den Zervikal-
kanal ein.

Wir verfahren bei unseren Untersuchungen in gleicher Weise wie
MÜLLER und HELBING, verwendeten jedoch eine kombinierte Elektrode
mit seitlichem Diaphragma und Zylindermembran aus niederohmigen
Spezialglas. Zwei erhebliche Meßfehler, bedingt durch die räum-
liche Trennung von Ableit- und Bezugselektrode sowie durch träge
Anzeigegeschwindigkeit, konnten dadurch von vorneherein ausge-
schlossen werden.

Unsere Ergebnisse stimmen ziemlich genau mit denen MÜLLERS (1960)
überein. Die Regel, daß der Zervixschleim immer alkalisch ist,
fanden wir nicht bestätigt, saure Werte wurden bei gesunden Frau-
en häufiger gemessen als alkalische. Unabhängig von der hormonellen
Situation fanden wir bei fertilen wie bei sterilen Frauen stets

dieselbe Streuung der pH-Werte um das Verteilungsmaximum einer Gaußschen Kurve, das zwischen 6,75 und 7,25 lag. Sowohl die Form der Verteilungskurve als auch die Streubreite waren unabhängig von Zervixfaktoren und Konzeptionsfähigkeit immer annähernd gleich. Eine Bevorzugung alkalischer Werte in der mittzyklischen Periode konnten wir im Gegensatz zu HELBING nicht finden.

PALMER fand ebenso wie schon vor ihm SCHOKAERT und DELRUE eine Häufung abnorm saurer pH-Werte bei sterilen Patientinnen. Die beiden letztgenannten Autoren beobachteten bei Frauen mit ungeklärter Sterilität in 89 % der Fälle abnorm sauren Mucus. STEVENSON maß bei sterilen Frauen pH-Werte, die beträchtlich unter den für fertile Frauen ermittelten Durchschnittswerten lagen.

Auch diese Ergebnisse bestätigten sich uns nicht, wir fanden hinsichtlich der pH-Werte des Zervixschleims keinen Unterschied zwischen fertilen und sterilen Frauen.

PALMER kam zu dem Ergebnis, daß klarer Schleim immer ein $pH > 6,5$ aufwies, pH-Werte unter 6,0 wurden nur bei minimaler Sekretion gefunden. SEGUY und VIMEUX berichteten, daß bei eitrigem, undurchsichtigen Schleimen noch höhere pH-Werte (7,5 - 8,0) gemessen wurden als bei glasklarem Zervixschleim der mittzyklischen Phase.

Auch in diesen Punkten weichen unsere Ergebnisse von denen PALMERS und SEGUYs insofern ab, als wir pH-Werte unter 6,0 auch bei Schleimengen über 500 mg fanden. Andererseits haben wir im Zervikalkanal alkalische pH-Werte selbst bei Patientinnen gefunden, deren Zervix so trocken war, daß mit der Knopfkanüle überhaupt kein Schleim aspiriert werden konnte. Undurchsichtiger, eitrigem Schleim war ebenso häufig alkalisch bzw. sauer wie kristallklarer Mucus. In klaren Schleimen fanden wir dieselbe Streuung der pH-Werte um ein Häufigkeitsmaximum bei pH 6,9 wie in undurchsichtigen Schleimen, die Verteilungskurve entsprach wiederum der oben beschriebenen Gaußkurve.

Aufgrund unserer oben angeführten Ergebnisse kommen wir zu folgenden Schlußfolgerungen:

- 1) Die Wasserstoffionenkonzentration des Zervixschleims ist eine biologische Größe, die sich unabhängig vom Einfluß der Ovarialhormone innerhalb eines definierten Normbereiches bewegt.
- 2) Die Streuung der Einzelwerte um den Mittelwert von pH 6,9

folgt einer Gaußschen Verteilungskurve, wobei über 60% aller gemessenen Werte im Bereich pH 6,50 - 7,25 liegen. Weniger als 10% aller Schleime sind saurer als pH 6,0 aber auch weniger als 10% sind alkalischer als pH 7,5.

Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Spermienpenetration wurde schon in den ersten Arbeiten über die pH-Werte des Zervixschleims betont (SCHOCKAERT und DELRUE, PALMER, SEGUY). Tatsächlich werden bei pH 6,0 die meisten Spermien reversibel, bei $\text{pH} < 4,0$ irreversibel immobilisiert (DICKINSON und BRYANT). Insofern läßt sich ein Einfluß des pH auf die Fertilität nicht leugnen. Andererseits fanden wir jedoch weder bei Patientinnen mit endokrinbedingter Sterilität noch bei Frauen mit ungeklärter Sterilität eine höhere Frequenz saurer Zervix-pH-Werte als bei gesunden Frauen in der mittzyklischen Phase.

Eine untergeordnete Rolle im Konzeptionsgeschehen dürfte die neutralisierende Wirkung des Zervixsekrets auf den sauren Scheideninhalt spielen, insbesondere, da bereits durch das alkalische Samenplasma eine pH-Verschiebung in der Scheide zu Werten von 6,1 - 6,2 erfolgt (SEGUY 1933). Der umgekehrte Vorgang; das heißt die säuernde Wirkung des Vaginalsekrets auf den Zervixschleim, dürfte bei Störungen der Fertilität schwerer ins Gewicht fallen. Eigene Versuche, bei denen wir mittzyklischen Zervixschleim in einem engen Reagenzgefäß über eine schmale Öffnung mit Milchsäure (pH 4,0) in Kontakt brachten und fortlaufend die pH-Änderung im Schleim registrierten, zeigten, daß sich der Säuregrad im Mucus zunächst nur sehr langsam ändert und erst nach einer unterschiedlich langen Zeit, die unter anderem von der Menge vorhandenen Schleims abhängig ist, rasch zu sauren Werten hin abfällt. Diese Beobachtungen legen den Schluß nahe, daß im Zervixschleim pufferfähige Substanzen (Proteine, organische Säuren, Mucopolysaccharide) vorhanden sind, deren Pufferkapazität erst erschöpft sein muß, ehe es zu größeren pH-Verschiebungen im Schleim kommen kann. Dabei ist der Einfluß der Menge saurer Valenzen in der Scheide auf den Zervixschleim-pH ebenso hoch zu veranschlagen wie der der Menge pufferfähiger Substanzen im Zervixsekret. Letztere besitzen naturgemäß saure und basische Gruppen, von deren jeweiligem Dissoziationsgrad letzten Endes der meßbare pH-Wert des Zervixschleims abhängt.

c) Spinnbarkeit

LEMAP, SHETTLES und DELFS konnten zeigen, daß ein hoher pH-Wert allein noch keine Garantie für Spermienpenetrabilität bietet. Dazu sei vielmehr noch eine niedrige Viskosität erforderlich. MOENCH ging soweit, zu behaupten, daß der Grad der Spermiedurchgängigkeit des Zervixschleims ausschließlich von der Viskosität des Mucus abhängt. (LEBLADS Arbeiten über die rheologischen Eigenschaften des Zervixschleims konnten diese Hypothese insofern wissenschaftlich untermauern, als in ihnen gezeigt wurde, daß die Viskosität des zervikalen Mucus von seiner molekularen Struktur abhängt und daß die einer hohen Viskosität zugrundeliegende Ultrastruktur eine Durchwanderung von Spermien nicht zuläßt.

Der technische Aufwand von Viskositätsmessungen mit einem Kapillarkviskosimeter (siehe CLIFT 1945) ist so groß, daß sie bisher nicht in die praktische Routinediagnostik aufgenommen werden konnten. Zudem ist die Methode durch eine hohe Störanfälligkeit und zahlreiche Fehlermöglichkeiten belastet (CLIFT). BELLER und VOGLER wiesen nach, daß zur Zeit der minimalen Viskosität die Spinnbarkeit ihr Maximum erreichte. Daraus ergab sich die praktische Konsequenz, daß man mit Hilfe der aufwendigen Untersuchungsmethoden nicht mehr erreichte, als mit der unkomplizierten Untersuchung der Spinnbarkeit.

Es muß jedoch eingeräumt werden, daß auch die Messung der Spinnbarkeit von zahlreichen Fehlermöglichkeiten behaftet ist.

Erstens ist der für die Spinnbarkeit gefundene Wert von der Menge vorhandenen Zervixschleims abhängig. Eine Probe mit 100 mg spinnbarem Schleim läßt sich zu einem viel längeren Faden ausziehen, als eine gleichwertige Probe von 10 mg, weil infolge der geringen Menge der Faden schon viel früher abreißt.

Zweitens haben wir bei unseren Messungen beobachtet, daß bei mehreren Messungen einer Probe unterschiedliche Werte gefunden werden. Hierauf haben bereits COHEN, STEIN und KAYE hingewiesen, die bei jedem Schleim mehrmals die Spinnbarkeit bestimmten und aus diesen Einzelmessungen den Durchschnittswert registrierten. Wir haben der Ungenauigkeit der Spinnbarkeitsmessung dadurch Rechnung getragen, daß wir für die Spinnbarkeit nur vier Bereiche wählten und auf eine genaue Angabe in Zentimetern verzichteten.

Drittens fanden wir daß die Spinnbarkeit wesentlich von der Methode

der Messung abhängt, was allerdings bei der Auswertung der Ergebnisse dann nicht ins Gewicht fällt, wenn, wie bei unserer Arbeit, nur nach einer Methode gearbeitet wurde. Man kann bekanntlich die Spinnbarkeit mit einer langen Finzette messen, deren Branchen nach Eintauchen in den Zervixschleim langsam gespreizt werden. Die hierbei untersuchten Schleimmengen sind zwar konstant, aber sehr gering, dementsprechend findet man für die Spinnbarkeit niedrigere Werte als bei der von uns verwendeten Methode.

Eine mathematische Gleichung zur Berechnung der Spinnbarkeit, wie sie sich für die Viskosität und die Fließelastizität aufstellen läßt (ODEBLAD 1968), gibt es nicht. Der Zusammenhang zwischen Viskosität und Spinnbarkeit läßt sich nur logisch herleiten, und zwar dadurch, daß beide Größen abhängig sind von intermolekularen Anziehungskräften, Vernetzungseffekten und der Adhaesion an Oberflächen fester Medien. ODEBLAD (1966) konnte zeigen, daß der jeweilige Grad der Spinnbarkeit von der räumlichen Anordnung der Mukoide als festem Bestandteil des Hydrogels einerseits sowie vom Hydrationsgrad oder Wassergehalt des Gels andererseits abhängt. Dies fanden wir in unseren Untersuchungen bestätigt. Für Schleime mit maximaler Spinnbarkeit (≥ 10 cm) ermittelten wir stets einen Wassergehalt von 96 % und mehr (s. Abb. 5.17). Sie entsprachen damit der Wasserphase nach Bergman'scher Definition und boten optimale Chancen für die Spermienwanderung. Drei von vier Schleimen der mittzyklischen Phase fertiler Frauen zeigten dieses Verhalten, während bei ungeklärt sterilen Frauen dies nur zu 50 % der Fall war. Bei Patientinnen mit endokrin bedingter Sterilität war sogar nur jeder fünfte Mucus maximal spinnbar, letztere Beobachtung zeigt allerdings auch, daß das Auftreten von maximal spinnbarem Mucus eine Sterilität nicht ausschließt, sondern lediglich unwahrscheinlich macht.

Umgekehrt läßt sich aufgrund von ODEBLAD'S Untersuchungen mit großer Sicherheit behaupten, daß Frauen mit nicht-spinnbarem Mucus wegen der veränderten Ultrastruktur des Zervixschleims steril sind, auch wenn ihre Zyklen biphasisch sind.

Wir haben gezeigt, daß durch die Messung der Spinnbarkeit wohl eine Sterilität, nicht jedoch eine Fertilität bewiesen werden kann. Maximale Spinnbarkeit bedeutet nur, daß von seiten des Zervixschleims kein Konzeptionshindernis besteht, sofern dieser in ausreichender

Menge vorhanden und sein pH $> 6,0$ ist. Der Aussagewert der Spinnbarkeit in der Diagnostik und Therapie der weiblichen Sterilität liegt in der Erfassung des Konzeptionsoptimums insbesondere im Hinblick auf den Zeitpunkt einer künstlichen Insemination sowie in der Prüfung der Östrogenansprechbarkeit der Zervixdrüsen. Ist letztere mangelhaft, z.B. bei Dysmucorrhoe, so bleibt auch unter Östrogentherapie der erwünschte Erfolg aus, d.h. es kommt trotz biphasischer Zyklen nicht zu einer Zunahme der Spinnbarkeit. In solchen Fällen verspricht nur eine intrauterine Insemination Erfolg (MARCUS 1969).

d) Transparenz.

SIMS gab schon 1868 an, daß der nach ihm benannte Postcoitaltest nur dann positiv ausfallen könne, wenn der Zervixschleim klar und durchsichtig sei. Dagegen fand STEVENSON häufig auch positive Sims-Hühner-Tests bei trübem bzw. eitrigem, undurchsichtigem Mucus, gelegentlich sogar in der Mitte jener Zyklen, in welchen die untersuchten Frauen konzipierten.

Wenngleich wir bei unseren Untersuchungen keinen Sims-Hühner-Test durchgeführt haben, zeigen unsere Ergebnisse doch, daß bei nachgewiesenen fertilen Frauen am Ovulationstermin, in den Fällen also, wo ein positiver Sims-Hühner-Test erwartet werden mußte, der zervikale Mucus in 89% der Fälle glasklar und in den restlichen 11% opak oder schlierig, niemals jedoch trüb oder undurchsichtig war. Damit erwies sich die Transparenz unter allen untersuchten Eigenschaften des Zervixschleims als eindeutigstes Merkmal einer mittzyklischen Funktionssteigerung an der Zervix.

Diese Beobachtung stimmt grundsätzlich mit den Ergebnissen RAUSCHER'S überein, der dem Durchsichtigkeitsgrad des Zervikalschleims einen höheren Rang hinsichtlich der Beurteilung einer gesteigerten östrogenen Stimulation der Zervix einräumt als der Spinnbarkeit oder der Kristallisation.

RAUSCHER hat auch darauf hingewiesen, daß die Einstufung von Schleimproben in die vier Transparenzgrade "klar", "opak", "trüb" und "undurchsichtig" trotz der scheinbar eindeutigen Bezeichnungen unvermeidlich subjektiven Einflüssen unterworfen ist, weil es sich hierbei nicht um eine quantitativ erfaßbare und objektivierbare Größe handelt. Er räumt allerdings ein, daß diese subjektiven

Einflüsse dann nicht ins Gewicht fallen, wenn die Beurteilung (wie bei unserer Arbeit geschehen) immer durch denselben Untersucher erfolgt.

Ein unmittelbarer Einfluß der Transparenz auf die Spermienpenetrierbarkeit des Mucus erscheint prima vista nicht einleuchtend und existiert in dieser Form auch nicht. Vielmehr besteht ein Zusammenhang zwischen den Ursachen einer Transparenzminderung des Schleims und den Ursachen einer reduzierten Spermienpenetration.

Eine verminderte Durchsichtigkeit wird hervorgerufen durch diffuse Lichtstreuung im Mucus. Streuende Partikel können Leukozyten, Bakterien, Epithelien, Erythrozyten und Zelldetritus sein.

Leukozyten greifen in den Energiestoffwechsel der Spermatozoen ein (BICKENBACH), Bakterien können spermizid wirken (MATTHEWS und BUXTON). - Epithelien, Zelldetritus und Leukozyten sind in der gestagenen Phase des Zyklus vermehrt, mit anderen Worten in der Phase vermindelter Spermiedurchlässigkeit. Gleichzeitig ist der Wassergehalt vermindert, dadurch überwiegen die festen Bestandteile des Hydrogels, seine Transparenz nimmt dementsprechend ab.

e) Wassergehalt

BERGMAN findet bei in-vitro und in-vivo-Untersuchungen eine strenge Korrelation zwischen Spermiedurchlässigkeit und Trockengehalt des Zervixschleims. Bei Schleimen mit einem Trockengehalt $< 5\%$ herrschten optimale Voraussetzungen für die Spermigration, Spermien und Schleim seien dann isoosmotisch. Bei einem Trockengehalt von $5,0 - 7,0\%$ seien die Voraussetzungen noch relativ gut, bei $> 7,0\%$ dagegen schlecht (BERGMAN 1953).

BERGMANS Untersuchungen über die zyklischen Veränderungen des Trockengehalts des Zervixschleims lassen eine genaue zeitliche Übereinstimmung des Minimums für den Trockengehalt mit der präovulatorischen Phase erkennen (BERGMAN 1950). BERGMAN hat deshalb für die Zeitspanne vom 1. bis 5. Tag vor dem Basaltemperaturanstieg den Terminus "Wasserphase des Zervixschleims" eingeführt.

Da sich Trockengehalt und Wassergehalt zu 100% addieren, sind unsere Ergebnisse mit denen BERGMANS vergleichbar. Auch wir fanden in der Wasserphase des Zyklus keinen Schleim, dessen Wassergehalt unter $95,0\%$ lag. Frauen mit ungeklärter Sterilität zeigten bezüglich des Wassergehalts ihres Zervikalschleims keinen Unterschied

gegenüber nachgewiesen fertilen Frauen (Abb.5.5). - Auch 67,4% aller amenorrhöischen Patientinnen verfügten über einen Zervixschleim mit mehr als 95% Wassergehalt, allerdings befanden sich darunter zu 13,3% Frauen mit erhöhter oestrogener Stimulation infolge Follikelpersistenz. Diese Bilanz läßt erkennen, daß aus einem hohen Wassergehalt ($> 95\%$) kein Rückschluß auf etwa bestehende Konzeptionschancen gezogen werden kann, auch wenn nach BERGMAN in solchen Fällen eine Spermigration ins Uteruscavum nur bei einer Spermienzahl von weniger als 55 Mill./ml oder bei einem Anteil abnormer Spermien im Ejakulat von über 60% hätte ausbleiben dürfen.

Grund hierfür ist die Tatsache, daß ein erhöhter Wassergehalt lediglich Ausdruck einer verstärkten Oestrogenwirkung an der Zervix und kein Beweis für eine Ovulation ist. Dies zeigt ein Vergleich fertiler Frauen in der mittzyklischen Phase mit Patientinnen, die infolge Follikelpersistenzen steril waren, bzw. mit Frauen, die Zweiphasenpräparate als Ovulationshemmer einnahmen (Abb.5.13). Umgekehrt ist das Ausbleiben der Konzeption in der Corpus-Luteum-Phase sowie bei Frauen, die gestagenhaltige Ovulationshemmer einnahmen, in gleicher Weise durch Ovulationshemmung wie durch die Progesteronwirkung auf den Zervixschleim bedingt (BERGMAN 1953). Wir können dies durch folgende Ergebnisse belegen: Mucus mit einem Wassergehalt unter 93%, der nach BERGMAN schlechte Bedingungen für die Spermigration bietet, fanden wir ausschließlich in der Lutealphase, nach Einnahme von Gestagenpräparaten (Einphasenovulationshemmer) sowie bei amenorrhöischen und oligomenorrhöischen Frauen mit überwiegender Gestagenwirkung an der Zervix (Abb.5.14).

Vom Kristallisationsvermögen des Zervixschleims und seiner Spinnbarkeit sind Rückschlüsse auf den Wassergehalt möglich (Abb.5.16 und Abb.5.17). Bei stark positiver Kristallisation beträgt der Wassergehalt über 97,5%, maximale Spinnbarkeit zeigt an, daß der Wassergehalt über 96% liegt. Ähnliche Ergebnisse fanden wir auch bei BERGMAN, der bei seinen Untersuchungen über die Spermigration im Zervixschleim zwar Trockengehalt und Kristallisation gleichzeitig registrierte, auf den augenfälligen Zusammenhang zwischen beiden Größen jedoch mit keinem Wort hinwies.

Der Zusammenhang zwischen Spinnbarkeit und Wassergehalt leitet sich aus ODEBLADS Modell der molekularen Schleimstruktur ab. Es wurde

bereits an früherer Stelle (S.22) darauf hingewiesen, daß der höhergradig vernetzte, zähe Schleim ähnlich einem weniger saugfähigen Schwamm entsprechend weniger Wasser einlagern kann als das stark hygroscopische mittzyklische Sekret. - Die Abhängigkeit der Kristallisation vom Wassergehalt ist dadurch zu erklären, daß bei vermindertem Wassergehalt die Konzentration der organischen Lösungsanteile zunimmt, wodurch die Dendritenbildung aufgrund einer Schutzkolloidwirkung gehemmt wird (BECK).

f) Kristallisation

Zwischen der Kristallisation des Zervixschleims und seiner Durchlässigkeit für Spermien besteht eine sehr enge Beziehung (SERFATIS, v.KESSERÜ, MOSHISI 1966, NICHOLSON). v.KESSERÜ findet in 14 Fällen von zervikalbedingter Sterilität während der ovulatorischen Phase eine signifikante Verminderung des Kristallisationsgrades (unter 60%) gegenüber einer Kontrollgruppe mit 19 gesunden fertilen Frauen (90 - 100%).

v.KESSERÜ benützt für seine Untersuchungen ein von ihm selbst entwickeltes Glasplatten-Kristallometer. Der Kristallisationsgrad wird in Prozent ausgedrückt. Dies ist nur ein Versuch, die Kristallisation des Zervixschleims quantitativ zu erfassen. Andere Autoren haben durch verschiedene Klassifizierungsschemata versucht quantitative Unterschiede bei den Erscheinungsformen des Kristallisationsvorgangs herauszuarbeiten (ZONDEK 1954, FORMAN, CAMPOS DA PAZ). Wir folgten bei unserer Einteilung weitgehend dem Schema, das FORMAN bei seinen Untersuchungen verwendet hat, wobei die Abstufung der Kristallisationsgrade "negativ", "schwach positiv", "positiv" und "stark positiv" ebenso relativ, d.h. abhängig von der Methodik und von subjektiven Einflüssen des Untersuchers ist wie die Prozentangaben v.KESSERÜS oder die Klassifizierungen anderer Autoren (CAMPOS DA PAZ, ZONDEK). Da in allen Arbeiten jedoch stets nach einer Methode gearbeitet wird, erlauben zumindest die ausgewerteten Ergebnisse vergleichbare Aussagen.

Das Kristallisationsvermögen des Zervixschleims ist vom Einfluß der Ovarialhormone abhängig. Dieser Zusammenhang wurde bereits von PAPANICOLAOU vermutet, der als erster das Auftreten farnkrautähnlicher Kristalle im Zervixschleim beschrieben hat, und von allen späteren Untersuchern bestätigt.

Die Kausalkette ist heute geklärt: Unter Östrogeneinfluß steigen Volumen und Wassergehalt des Zervixschleims. Da die NaCl-Konzentration im Zervixschleim zyklusunabhängig 0,93% beträgt, steigt die täglich sezernierte Kochsalzmenge durch Östrogenwirkung stärker an als die gleichzeitig sezernierte Menge organischer Substanzen, mit anderen Worten das Verhältnis NaCl/organische Bestandteile verschiebt sich zugunsten des Salzes.

Man kann den Zervixschleim als eine Suspension organischer Substanzen in physiologischer Kochsalzlösung auffassen. So gesehen wird die Konzentration der organischen Lösungsanteile durch Östrogene gesenkt und durch Gestagene erhöht. BECK konnte nachweisen, daß bei einer Erhöhung der Konzentration der organischen Lösungsanteile auf über 0,5% die Bildung dendritischer Kristalle gehemmt wird.

Die Form der Kristalle ist sowohl von der Schichtdicke des Smears (ZONDEK 1954) als auch von der Art der organischen Bestandteile im Mucus abhängig (BECK). Wir haben jede der von BECK beschriebenen Kristallformen nebeneinander im Smear gefunden. Die Beobachtung läßt sich so erklären, daß alle die Form der Kristalle beeinflussenden Substanzen gleichzeitig im Zervixschleim angetroffen werden.- Bei großer Schichtdicke sahen wir, daß die Hauptachse der dendritischen Kristalle nie gewellt, sondern lediglich in Längsrichtung gekrümmt und stets vom Zentrum des Smears zur Peripherie gerichtet war.

Der Einfluß der Ovarialhormone auf das Kristallisationsvermögen ist aus Abb. 5. 8, 5.6 und 5.14 ersichtlich. Ovulationshemmer mit starker Östrogenwirkung (Zweiphasenpräparate) provozierten die Bildung von Zervixschleim, der ebenso massive Kristallbildung zeigte wie mittzyklischer Schleim oder Mucus bei Follikelpersistenz. Stark positive Kristallisation erlaubt deshalb keinen Rückschluß auf bestehende Konzeptionschancen, sondern lediglich auf optimale Qualität und Spermiendurchlässigkeit des Mucus. Negative bzw. schwach positive Kristallisation zeigt dagegen verminderte Spermienpenetrierbarkeit an (v. KESSLER) und genügt, um eine Konzeption als wenig wahrscheinlich erscheinen zu lassen.

Folgende diagnostische Fehlermöglichkeiten sind jedoch dabei zu beachten:

Erstens können Schleimproben vom äußeren Muttermund bzw. von tieferen Partien des Zervikalkanals unterschiedlichen Kristallisationsgrad aufweisen.

Zweitens hemmen Blut- und Samenplasma die Kristallbildung, entsprechend verunreinigte Proben sind also mit Vorsicht zu beurteilen. Drittens kann durch Pseudoarborisation ein falsch positiver Befund vorgetäuscht werden.

Ein Vergleich der Schleimkristallisation bei fertilen und ungeklärt sterilen Frauen zeigte keine signifikanten Unterschiede. Lediglich in einem Fall von ungeklärter Sterilität sah man am errechneten Ovulationstermin keine Arborisation, hier mußte an eine Dysmucorrhoe gedacht werden.

Bei Frauen mit endokrin bedingter Sterilität war das Auftreten oder Fehlen von Kristallen im Zervixschleim von der Art der vorliegenden hormonellen Störung abhängig. Östrogenmangelzustände resultierten erwartungsgemäß in negativer Arborisation, während stark positive Kristallisation nur bei Follikelpersistenz, psychogener Amenorrhoe sowie in einem Fall mit Stein-Leventhal-Syndrom gefunden wurde.

Zusammenfassend kann man sagen, daß aus der Kristallisation des Zervixschleims weniger auf die Fertilität, mehr jedoch auf die Östrogen- bzw. Gestagen-Aktivität, die Qualität und die Spermien-durchlässigkeit des zervikalen Mucus geschlossen werden kann.

g) Trocknungsphaenomene unter dem Deckglas

DAVAJAN, NAKAMURA und MISHELL (1971) berichteten erstmals über einen "Objektträger-Test" zur Auswertung der biophysikalischen Eigenschaften des Zervixschleims. Die Technik zur Durchführung dieses Tests haben wir bei unseren Untersuchungen nahezu unverändert übernommen, sie ist im Abschnitt "Methodik" beschrieben.

Die Autoren beobachteten bei Trocknung von gesponnenem Zervikalschleim unter dem Deckglas charakteristische Arborisationsmuster, die für Proliferations- und Sekretionsphase jeweils typische Bilder lieferten und auf diese Weise neue Möglichkeiten der Zyklusdiagnostik eröffneten. Außerdem sahen sie in einem Fall von zervikalbedingter Sterilität ein Trocknungsmuster, das sich von den für die prä- und postovulatorische Phase beschriebenen Bildern so wesentlich unterschied, daß sie abnorme biophysikalische Eigenschaften aufgrund

einer "endogenen biochemischen Veränderung" des Schleims daraus entnehmen zu können glaubten.

DAVAJAN'S (1971) Ergebnisse bestätigten sich uns nicht. Eigene Beobachtungen belegten vielmehr zweifelsfrei, daß DAVAJAN seine Ergebnisse falsch interpretiert hatte.

Ein Vergleich unserer mikroskopischen Präparate mit den von DAVAJAN publizierten Bildern zeigte, daß DAVAJAN seine Bildvergrößerungen um eine Zehnerpotenz zu hoch angegeben haben mußte.

In nahezu allen Präparaten, die nach DAVAJAN'S Arborisationstechnik angefertigt worden waren, fanden wir nebeneinander auftretend jene Trocknungsmuster, die nach DAVAJAN'S Beschreibung für die Proliferations- bzw. Sekretionsphase typisch waren. Auch fanden wir im getrockneten Schleim nachgewiesener fertiler Frauen zusammen mit oben genannten Trocknungsmustern unter dem Deckglas jene "abnormen" Bildmuster, die nach DAVAJAN für eine "biochemische Alteration des Zervixschleims" bei zervikal-bedingter Sterilität sprachen (Abb.5.24,5.25).

Nasenschleim, den wir versuchsweise ebenso präparierten wie Zervixschleim, zeigte dieselben Trocknungsmuster, wie sie DAVAJAN (1971) unter der Klassifizierung "normal proliferative mucus", "normal secretory mucus", "normal midcycle mucus" und "abnormal midcycle mucus" abgebildet hatte. Lediglich die Zahl der Leukozyten, die im getrockneten Zervixschleim bisweilen das Bild beherrschten, war im Nasenschleim vergleichsweise geringer. - Daß auch Nasenschleim hinsichtlich der Bildung dendritischer Kristalle ebenfalls nicht vom Zervikalschleim unterscheidet ist dagegen nicht neu, sondern wurde bereits von ZONDEK erwähnt.

DAVAJAN interpretierte die Trocknungsphänomene des Zervixschleims unter dem Deckglas folgendermaßen: "Das beherrschende Bild im (mittzyklischen) Mucus ist die parallele Anordnung der dendritischen Kristalle... Senkrecht zur Hauptachse der Kristalle zweigen kurze Seitenäste ab. Sie entsprechen möglicherweise den Kohlenhydratseitenketten, die GIBBONS in seiner Analyse der Glykoproteine im Mucus beschrieben hat."

Die stark lichtbrechenden, mehr oder weniger verzweigten Konturen im getrockneten Zervixschleim werden hier also als dendritische NaCl-Kristalle aufgefaßt, zwischen denen freie "Kanäle" existierten,

in welchen die Wanderung der Spermien stattfindet. Daß es sich bei jenen Konturen jedoch nicht um Kristalle handeln kann, beweist Abb. 5.23 und Abb. 5.26. Dort sieht man jeweils im linken oberen Bildausschnitt feine Verästelungen dendritischer NaCl-Kristalle, die sich deutlich von den übrigen abgebildeten Strukturen unterscheiden.

Besonders Abb. 5.23, 5.24 und 5.25 machen deutlich, daß die von DAVAJAN beschriebenen "freien Kanäle" in Wirklichkeit Schleimfäden entsprechen, deren Saum durch Zusammenziehung des zähen, kohärenten Schleims beim Trocknen jene feinen Einkerbungen erhalten hat, die DAVAJAN als mutmaßliche Äquivalente der Kohlenhydratseitenketten bezeichnete.

Freie Kanäle beobachteten wir zwischen den stark gekerbten Schleimsträngen. Sie waren unterschiedlich breit je nach Viskosität, Kohäsionskraft und Oberflächenspannung des Zervikalschleims, welche zum Zeitpunkt der Ovulation ihr Minimum erreichen. Bei schwacher Vergrößerung freilich war ihre Doppelkontur nicht erkennbar, sodaß sie als stark verzweigte Stämme imponierten, die von DAVAJAN mit dendritischen Kristallen verwechselt wurden.

Die Entstehung dieser freien Kanäle erklären wir uns als Schrumpfungsvorgang der Schleimstränge bei der Trocknung, wodurch letztere immer weiter auseinanderrücken. Deshalb sind die freien Kanäle leer, sie enthalten Luft und ihre mikroskopisch sichtbare Begrenzung kommt durch Lichtbrechung an der Grenzfläche der beiden Medien Luft und Schleim zustande. Entsprechend dieser Anschauung wurden in obengenannten Kanälen auch niemals Spermatozoen angetroffen, diese fanden sich nur in den Schleimsträngen, wo sie durch Trocknung eingemauert worden waren.

Aus unserem Bildmaterial wird deutlich, daß eine Klassifizierung der Trocknungsphänomene in vier Typen nach dem Muster DAVAJAN'S nicht möglich ist, weil es für keinen Schleim ein einheitliches mikroskopisches Bild gibt, das ausschließlich von einem typischen Trocknungsmuster beherrscht wird. Andererseits kann man jedoch einen Östrogen- bzw. Gestageneinfluß auf das Trocknungsverhalten des Zervixschleims nicht leugnen.

Von der Spinnbarkeit des zervikalen Mucus hängt beispielsweise ab, ob dieser sich in Form eines gestreckten Fadens oder nur als Klumpen auf den Objekträger auftragen läßt. Wie stark die Schleimstränge bei Trocknung schrumpfen und auseinanderrücken ist ebenso

eine Frage des Wassergehalts wie der Zähigkeit und Elastizität des Schleims. Schließlich spielt bei der Präparationstechnik die Ultrastruktur des Zervikalschleims eine große Rolle. Es ist ein Unterschied, ob geordnete Schleimstränge - nach ODEBLAD (1968) Bündel von Mizellen - oder ein kohärentes wirres Netz von Mucopolysacchariden zu einem Faden ausgezogen werden. Im ersten Fall wird die parallele Anordnung der Schleimstränge in Zugrichtung noch verstärkt, im zweiten Fall bleibt die Ultrastruktur ungeordnet. Allerdings können Änderungen des Trocknungsmusters auch durch die Präparationstechnik selbst verursacht sein. Je kräftiger das Deckglas auf den Schleim gedrückt wird, desto breiter werden die Schleimstränge "ausgewalzt".- Wird schließlich ein Schleimtropfen nicht in der Verlaufsrichtung der Schleimfilamente fädig ausgezogen, so werden die Mizellen auseinandergefasert und in einer neuen "Ordnung" zusammengelegt, die nichts mehr mit der ursprünglichen Ultrastruktur des Schleims zu tun hat.

Durch vergleichende Auswertung aller von uns angefertigten Präparate gelang es uns, eine Reihe von Kriterien ausfindig zu machen, nach denen sich jede Schleimprobe einzeln beurteilen ließ und wovon jedes für sich Rückschlüsse auf den vorherrschenden Östrogen- bzw. Gestageneinfluß erlaubte. Resultat dieser Untersuchungen war schließlich ein Punktsystem, das im Abschnitt "Methodik" erläutert ist. Eine hohe Punktzahl war Hinweis auf eine starke Östrogenwirkung, während eine niedrige Punktzahl Ausdruck eines überwiegenden Gestageneinflusses auf den Zervixschleim war.

Unsere Ergebnisse belegen, daß die Punktzahlen meistens von wenigen Ausnahmen der zu erwartenden Hormonsituation entsprechen. Dabei wurden die Unterschiede zwischen fertilen und aus ungeklärter Ursache sterilen Frauen besonders deutlich (Abb. 5.7). Der Zervixschleim fertiler Frauen war in der Follikelphase nur in einem Fall mit weniger als 5 Punkten zu bewerten, während wir bei Frauen mit unklarer Sterilitätsursache nur einen Schleim fanden, der mehr als 5 Punkte aufwies.

Bei fast einem Drittel dieser Sterilitätspatientinnen fand sich in der mittzyklischen Phase Zervikalschleim mit weniger als 5 Punkten. In diesen Fällen dürfte also ein verminderter Östrogeneinfluß auf den Zervixschleim vorliegen, der trotz unauffälliger makroskopischer Beschaffenheit des Mucus eine Änderung der biophysikalischen Eigenschaften mit Verminderung der Spermindurchlässigkeit

zur Folge haben mußte, die nur im Trocknungsmuster erfaßbar war. Bei einer Sterilitätspatientin fanden wir noch am 6. postovulatorischen Tag Zervixschleim, der mit 12 Punkten eingestuft wurde. Hier könnte ein Hyperöstrogenismus die Ursache der bis dahin ungeklärten Sterilität sein.

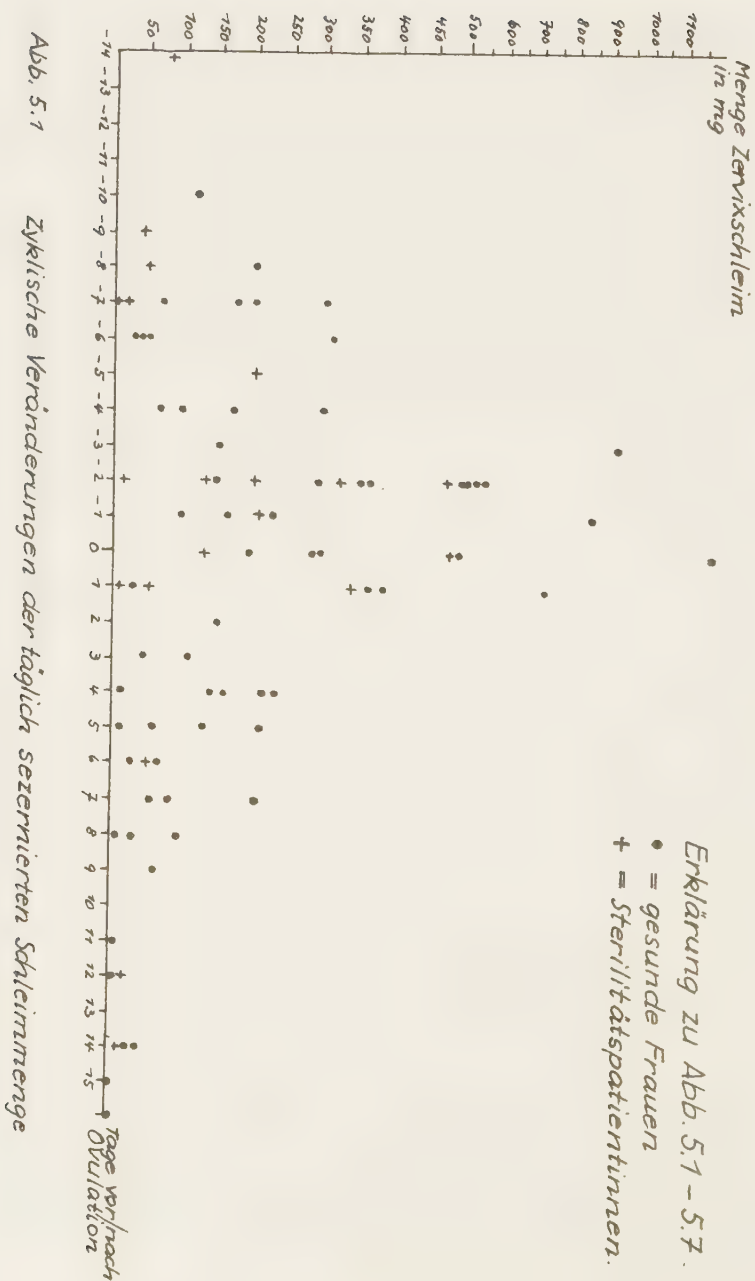
Bei Patientinnen mit endokrin-bedingter Sterilität wurden in 53% der Fälle 5 Punkte und weniger gezählt. Der absolute bzw. relative Östrogenmangel mit Auswirkung auf den Zervixschleim stand also bei endokrinen Störungen im Vordergrund.

Eigene in-vitro-Untersuchungen über die Spermienpenetration des zervikalen Mucus bestätigten, was DAVAJAN (1971) gefunden hatte. Um in den Zervixschleim einzudringen, müssen die Spermatozoen freie Kanäle finden, die zwischen den Glykoproteinzellen gelegen und von der niederviskösen Komponente des Schleims ausgefüllt sind (ODEBLAD 1968). Wird Zervixschleim zu einem Faden ausgezogen, so ordnen sich die Mizellen in Zugrichtung an, die Öffnung der Kanäle liegt also jeweils dort, wo der Faden endigt. Nur hier können Spermien in den Mucus eindringen, während sie an anderen Stellen die Grenzfläche zwischen Samenplasma und Schleim nicht zu überwinden vermögen, da die Mizellen den Zugang zu den freien Kanälen verwehren.

Einen weiteren Beweis für die Existenz dieser Kanäle sehen wir darin, daß sich die Spermatozoen im gestreckten Mucus gleichsam in festen, parallel verlaufenden Gleisen fortbewegten, die dem Verlauf der von ODEBLAD postulierten Kanäle entsprechen (Abb. 5.31). Gelegentlich kehrten die Spermien an Ort und Stelle um und wanderten auf demselben Weg zurück, sodaß der Eindruck entstand, sie seien gleichsam in einem engen Korridor eingesperrt und hätten für ihre Fortbewegung nur eine Achse frei. Selten war jedoch auch ein Ausbrechen der Spermatozoen aus ihrem Kanal und ein Durchqueren des Mucus senkrecht zur Verlaufsrichtung der Kanäle zu beobachten, sodaß Querverbindungen des Kanalsystems angenommen werden müssen.

Die Zweckmäßigkeit einer derart gelenkten Spermienwanderung wurde bereits früher diskutiert (Seite 20). Auch auf die Aussonderung abnormer Spermien im Zervixschleim wurde hingewiesen (Seite 31). Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die biophysikalischen Eigenschaften des Zervixschleims vom Einfluß der Ovarialhormone abhängig sind und Rückschlüsse auf deren Sekretion erlauben. Der

Nachweis einer östrogenen Wirkung auf die Zervixdrüsen und den von ihnen gebildeten Schleim besagt lediglich, daß von Seiten der Zervix kein Konzeptionshindernis besteht. Eine Fertilität ist dadurch jedoch noch nicht bewiesen, weil die Beschaffenheit des zervikalen Mucus nichts über Auftreten oder Ausbleiben einer Ovulation aussagt. Dagegen sind die Zeichen einer gestagogenen Wirkung auf die Zervix mit Bildung eines spärlichen, nicht spinnbaren, undurchsichtigen, nicht kristallisierenden Schleims mit vermindertem Wassergehalt fast schon beweisend für eine Sterilität, weil unabhängig von der Ovulation ein solcher Mucus infolge seiner Spermierundurchlässigkeit verhindert, daß die Spermatozoen bis zum Uterus oder den Tuben vordringen.



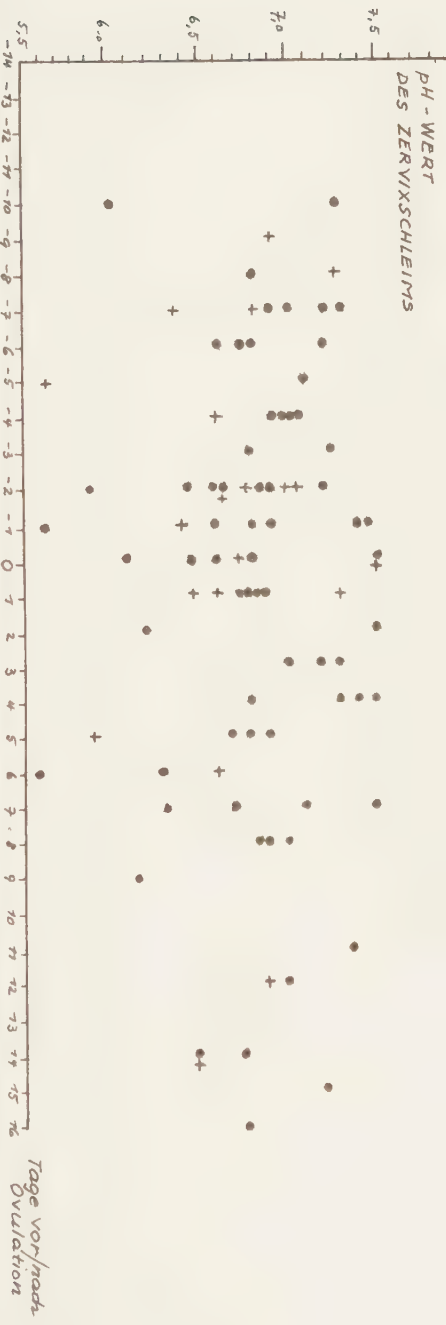
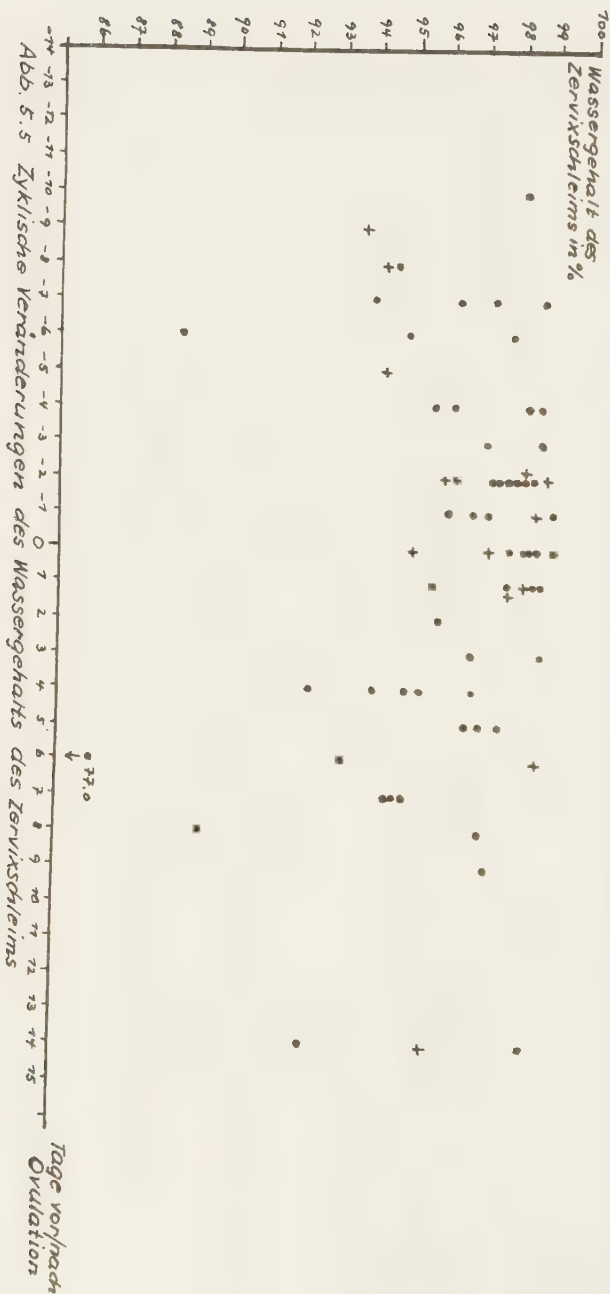
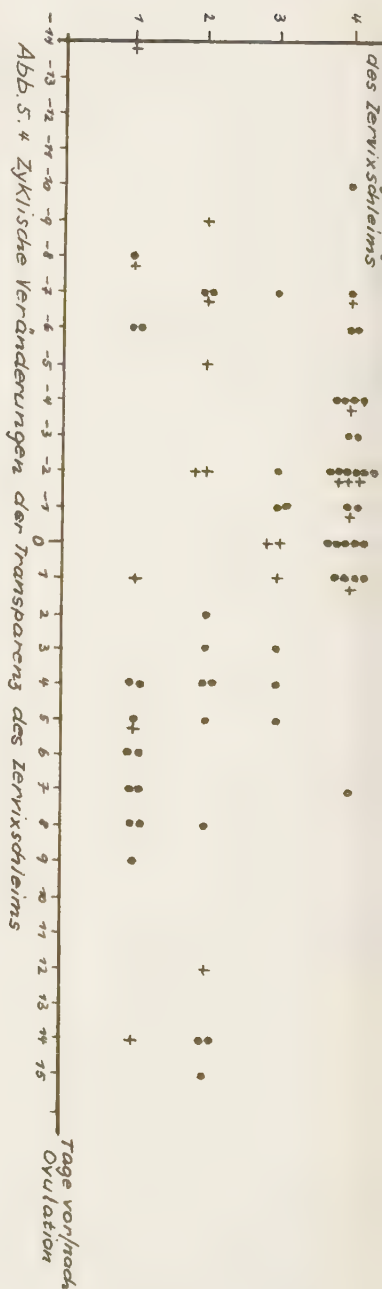


Abb. 5.2 Zyklische Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration des Zervixschleims



Abb. 5.3 Zyklische Veränderungen der Spinnbarkeit des Zervixschleims

Tage vor/nach
Ovulation



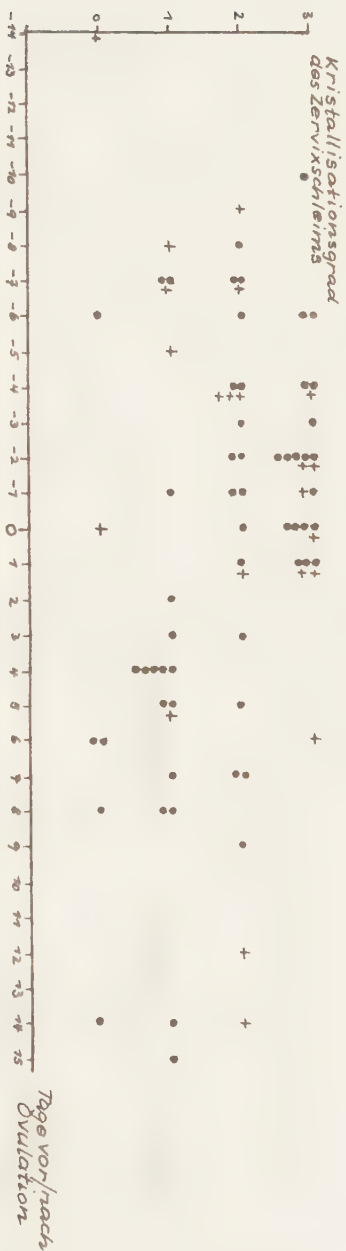


Abb. 5.6 Zyklische Veränderungen der Kristallisation des Zervixschleims

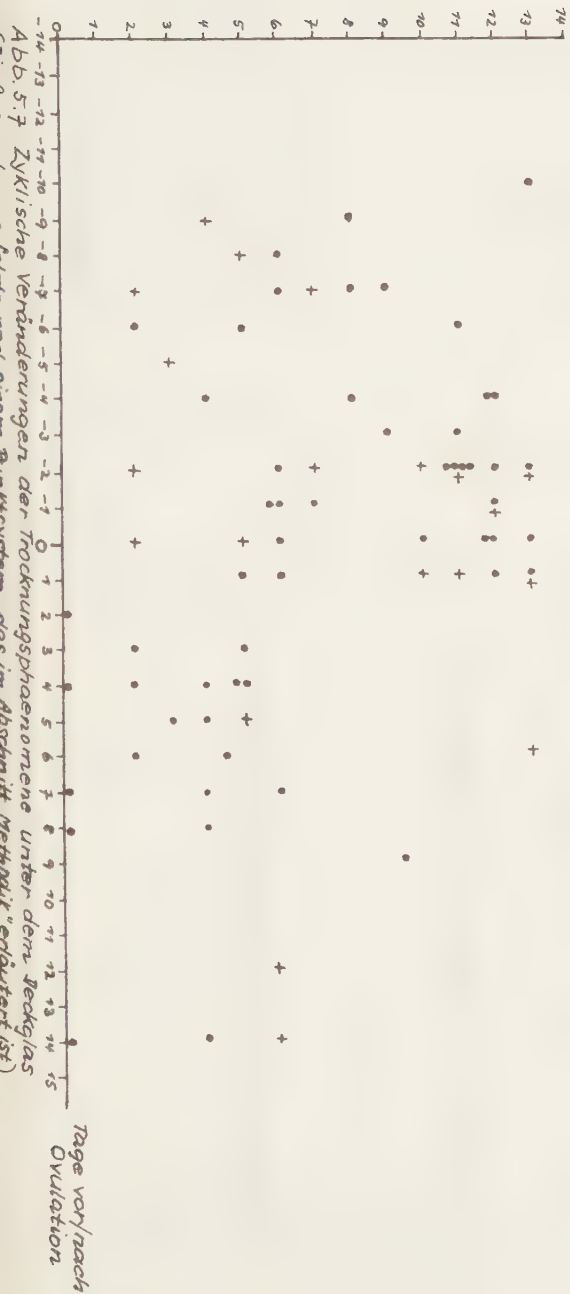


Abb. 5.7 Zyklische Veränderungen der Trocknungsphänomene unter dem Deckglas (in Abschnitt "Methodik" erläutert)

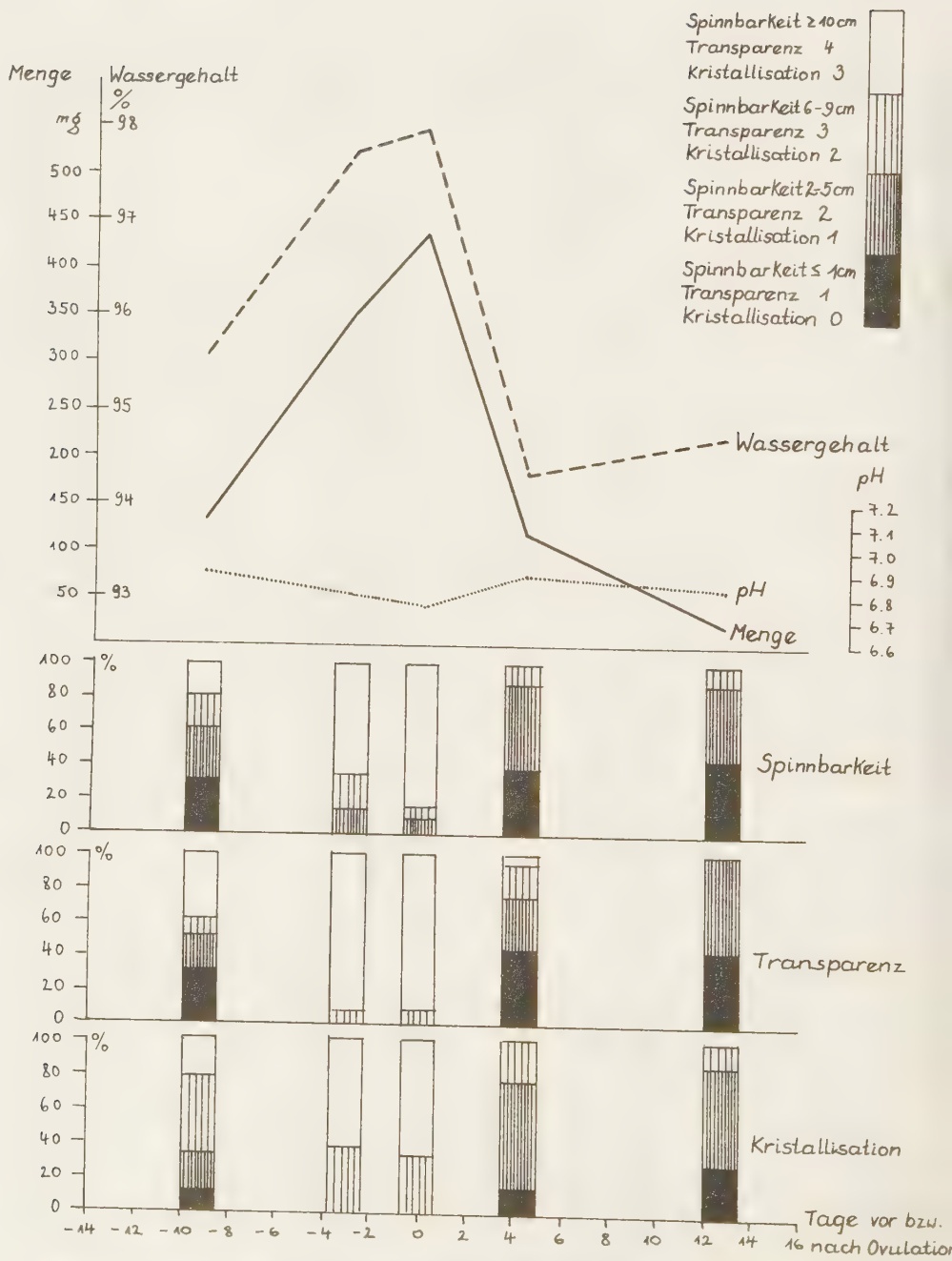


Abb. 5.8 Veränderung der biophysikalischen Eigenschaften des Zervixschleims in Follikel-, prae-, peri-, postovulatorischer und praemenstrueller Zyklusphase

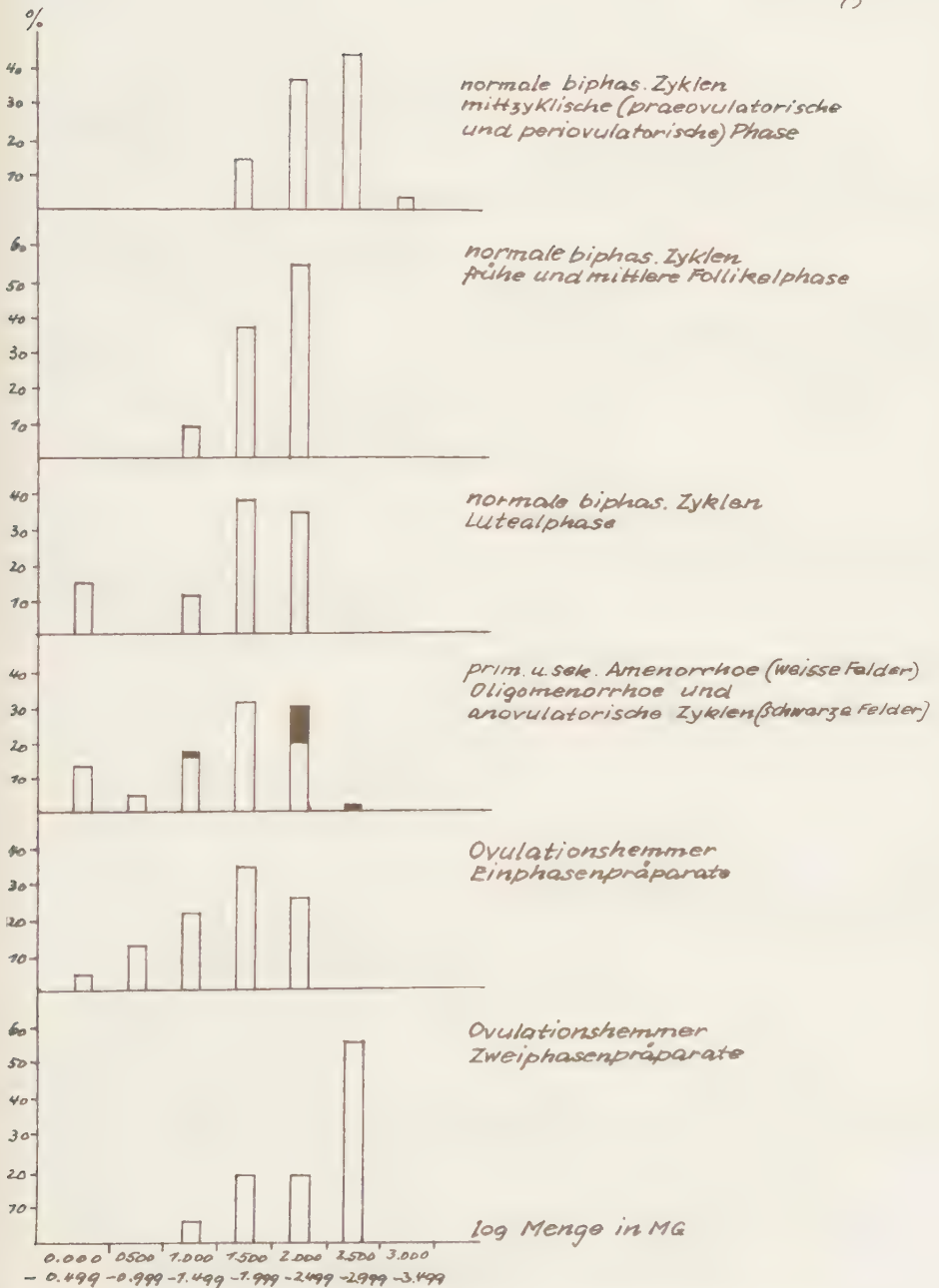


Abb. 5.9 Prozentuale Häufigkeit der gefundenen Schleim-
menge bei verschiedenen hormonellen Situationen

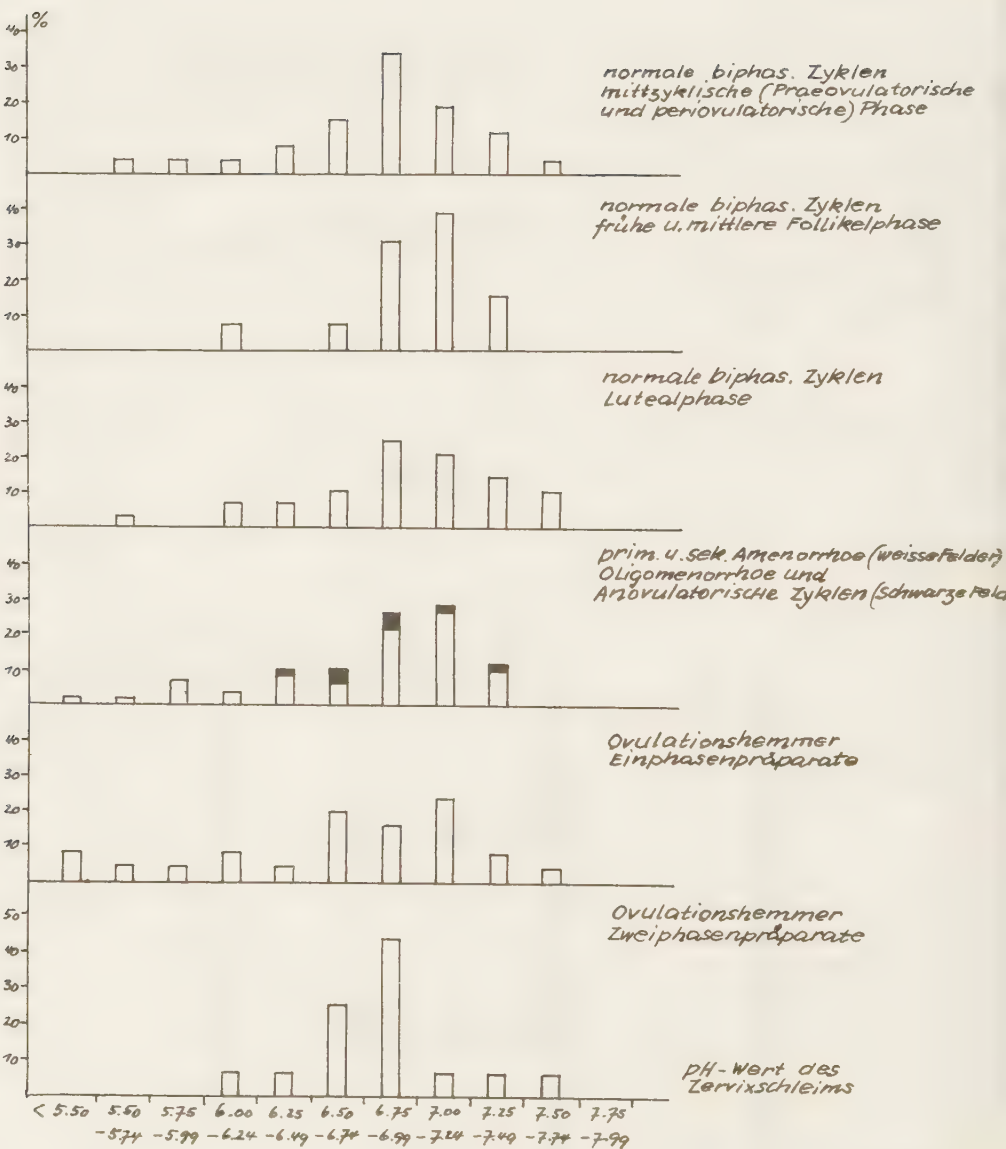


Abb. 5.10 Prozentuale Häufigkeit der gemessenen pH-Werte bei verschiedenen hormonellen Situationen

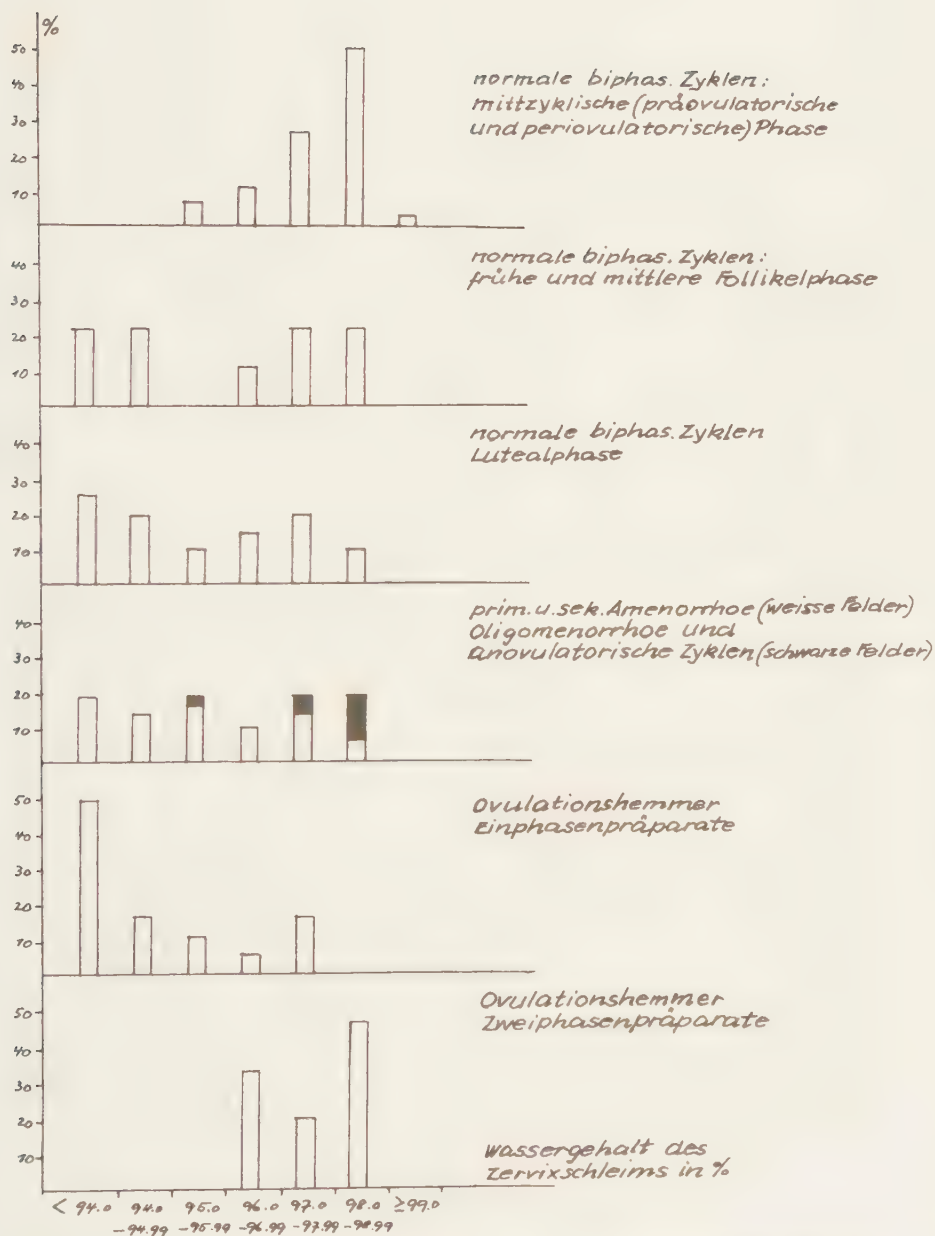


Abb. 5.13 Prozentuale Häufigkeit der für den Wassergehalt ermittelten Werte bei verschiedenen hormonellen Situationen.

prim. u. sek. Amenorrhoe (weiße Felder)
Oligomenorrhoe und
anovulatorische Zyklen (Schwarze
Felder)

Ovulationshemmer:
Einphasenpräparate

Ovulationshemmer:
Zweiphasenpräparate

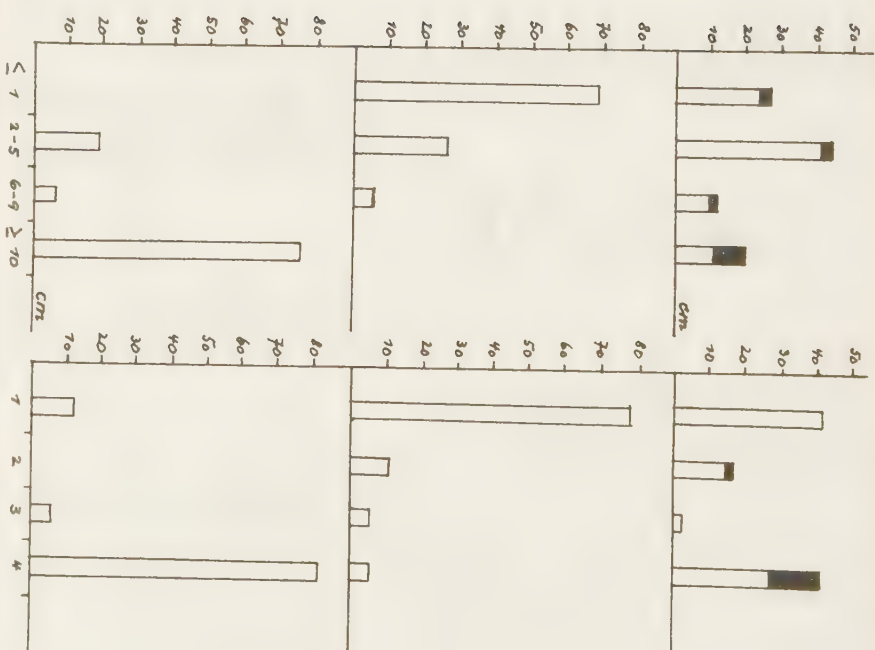


Abb. 5.11 u. 5.12

Prozentuale Häufigkeit der gemessenen Werte für Spinbarkeit und Durchsichtigkeitsgrad bei verschiedenen hormonellen Situationen

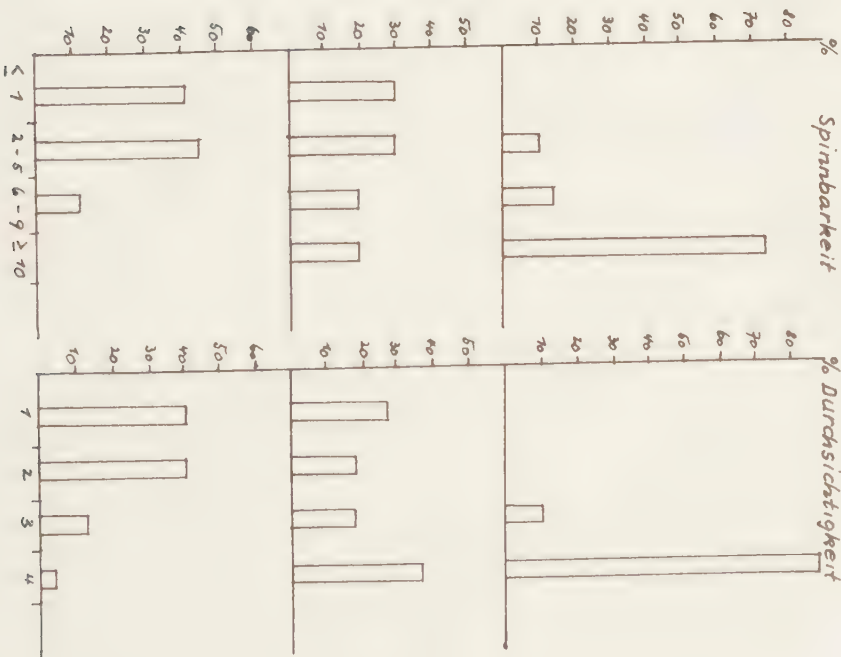
Normale biphas. Zyklen:
Mittelschwere (Präovulatorische und renovulatorische) Phase

Normale biphas. Zyklen:
Frühe und mittlere
Follikelphase

Normale biphas. Zyklen
Lutealphase

Spinbarkeit

% Durchsichtigkeit



prim. u. sek. Amenorrhoe (weisse Felder)
 Oligomenorrhoe und
 Anovulatorische Zyklen (Schwarze Felder)

Ovulationshemmer:
 Einphasenpräparate

Ovulationshemmer:
 Zweiphasenpräparate

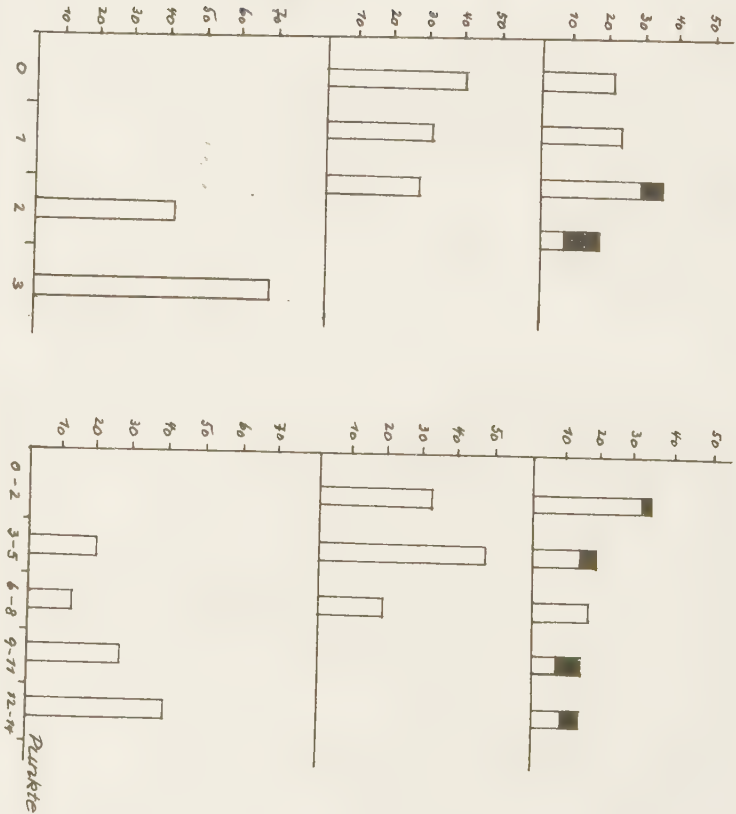


Abb. 5.74 u. 5.75

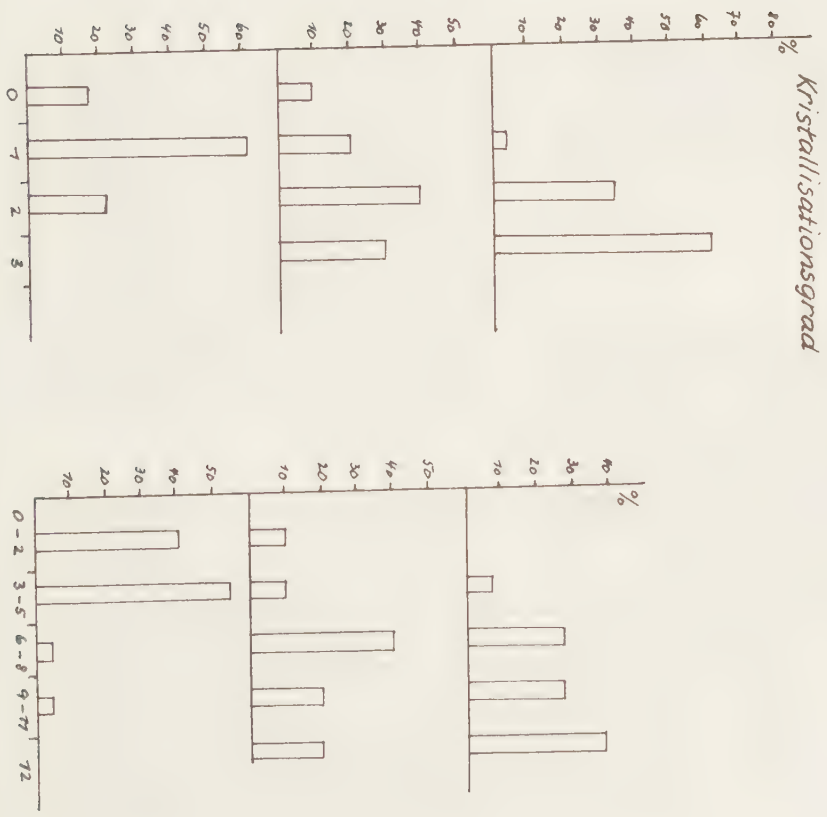
Prozentuale Häufigkeit der für den Kristallisationsgrad und Trocknungs-
 muster gefundenen Werte (Auswertung nach dem im Abschnitt „Methodik“
 erläuterten Klassifizierungs- und Punkteschemata)

Trocknungsmuster unter dem Deckglas

normale, biphas. Zyklen:
mit zyklische (praeovulatorische
und periovulatorische) Phase

normale biphas. Zyklen:
frühe und mittlere Follikelphase

normale biphas. Zyklen:
Lutealphase



80 Kristallisationsgrad
des Zervixschleims



Abb. 5.16 Abhängigkeit des Kristallisationsgrads vom Wassergehalt des Zervixschleims

Spinbarkeit
cm



Abb. 5.17 Abhängigkeit der Spinbarkeit vom Wassergehalt des Zervixschleims



Abb. 5.18 Vergr. 50 x



Abb. 5.19 Vergr. 50 x



Abb. 5.20 Vergr. 50 x



Abb. 5.21 Vergr. 125 x



Abb. 5.22 Vergr. 125 x

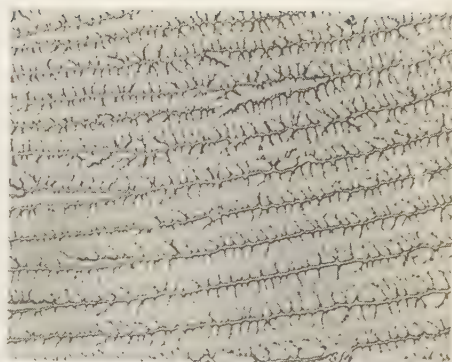


Abb. 5.23 Vergr. 300 x

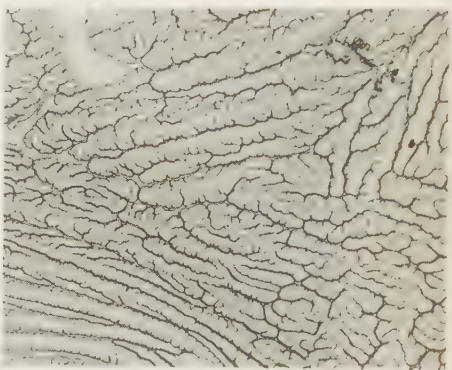


Abb. 5.24 Vergr. 50 x

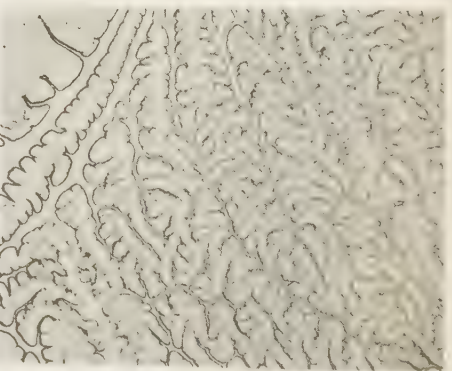


Abb. 5.25 Vergr. 125 x



Abb. 5.26 Vergr. 125 x



Abb. 5.27 Vergr. 50 x

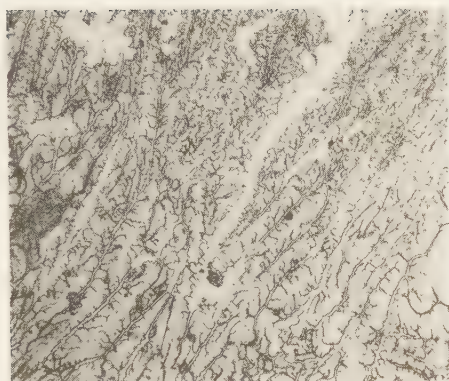


Abb. 5.28 Vergr. 50 x

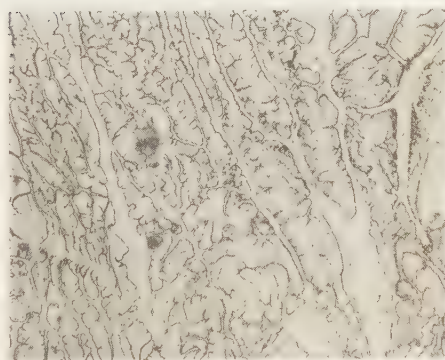


Abb. 5.29 Vergr. 125 x

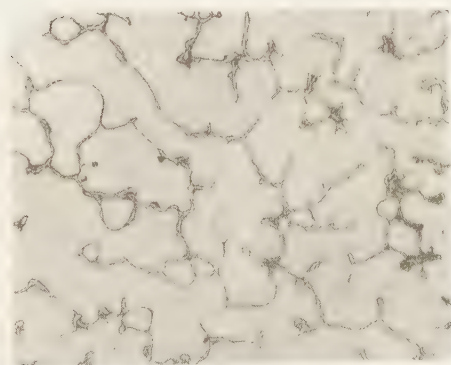


Abb. 5.30 Vergr. 50 x

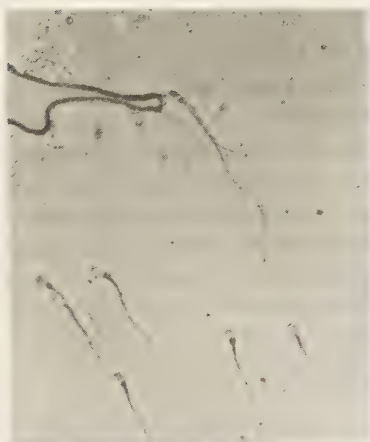


Abb. 5.31 Vergr. 300 x

6. Zusammenfassung

Wir untersuchten den Zervixschleim 114 fertiler und 92 steriler ambulanter gynäkologischer Patientinnen auf Menge, pH-Wert, Spinnbarkeit, Transparenz, Wassergehalt, Kristallisation und Trocknungsphänomene unter dem Deckglas. Bei Sterilitätspatientinnen mit endokrinen Störungen waren die Befunde vergleichbar mit denen gestagenbehandelter bzw. unbehandelter Frauen, die in der Sekretionsphase des Zyklus zur gynäkologischen Untersuchung kamen. Dagegen zeigten ungewollt kinderlose Frauen ohne organisch fassbare Ursache ihrer Sterilität keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Probandinnen mit regelmäßigen Spontanzyklen.

Eine neue Methode zur Untersuchung der biophysikalischen Eigenschaften des Zervixschleims wurde entwickelt. Sie erlaubte durch Auswertung der Bildmuster bei Schleimtrocknung unter dem Deckglas eine genauere Differenzierung der Östrogen-bzw. Gestagenwirkung auf den Zervikalschleim, als uns dies mit den anderen o.a. Messungen möglich war. Es gelang uns, mit dieser Methode deutlichere Differenzen zwischen fertilen Frauen und solchen mit nicht aufzuklärender Sterilitätsursache herauszuarbeiten im Sinne eines relativ verminderten Östrogeneinflusses auf den Zervixschleim bei sterilen Patientinnen.

Summary

Samples of cervical mucus of 114 fertile and 92 sterile women were collected and analyzed. The following properties of the mucus were studied: Quantity, pH, Spinnbarkeit, clarity, water-content, crystallization and patterns of dried cervical mucus under a cover-slip. In sterile patients with endocrine cause of their sterility we found the same mucus as in gestagen-treated or untreated women which were during the secretory phase of cycle. In contrast patients with idiopathic sterility showed no differences between regularly menstruating women concerning the biophysical properties of cervical mucus.

A new method for assessment of the biophysical properties of cervical mucus was developed. Evaluation of the patterns of dried cervical mucus under a cover slip enabled us to differentiate whether estrogen - or gestagen-influence was predominant. Owing to the method above mentioned we could find reliable differences in the mucus of fertile and idiopathically sterile women, the latter showing obviously reduced estrogen activity in the samples of cervical mucus studied.

7. Literaturverzeichnis

- AMERSBACH, R.
Sterilität und Frigidität
Münch.med.Wschr. 77, 225 (1930)
- AYALA
Zit. n. BERGMAN (1959)
- BARTON, M., WIESNER, B.P.
The receptivity of cervical mucus to spermatozoa
Brit.Med.J. 2, 606 (1946)
- BECK, K.J., BUDDE, U., NEUHAUS, A., SEIFERT, K.-F.
Die kristallographischen Grundlagen des Arborisationsphaenomenes
des Cervixschleimes
Arch. Gynäk. 210, 76 (1971)
- BELLER, F.K.
The cervix factor
J. Reprod. Med. 3, 132 (1969)
- BERGMAN, P.
Sexual cycle, time of ovulation and time of optimal fertility
in women
Acta obstet. gynec. scand. 29, Suppl. 4 (1950)
- BERGMAN, P.
Spermigration and cyclic changes in cervical mucus
Fertil. and Steril. 4, 183 (1953)
- BERGMAN, P.
Uterine cervical factors in the causation of infertility
Acta obstet. gynec. scand. 38, Suppl. 1, 9 (1959)
- BERGMAN, P., LUND, C.G.
The osmotic pressure of human cervical mucus
Acta obstet. gynec. scand. 30, 267 (1951)
- BICKENBACH, W., DÖRING, G.K.
Die Sterilität der Frau
Gg. Thieme, Stuttgart 1969
- BRECKENRIDGE, M.A., PEDERSON, D.P., POMMERENKE, W.T.
A pH study of human cervical secretions
Fertil. and Steril. 1, 427 (1950)
- BRECKENRIDGE, M.A., POMMERENKE, W.T.
Analysis of carbohydrates in human cervical mucus
Fertil. and Steril. 2, 29 (1951)
- BRECKENRIDGE, M.A., POMMERENKE, W.T.
Analysis of lipid constituents of the cervical secretion
Fertil. and Steril. 2, 451 (1951a)
- BROWN, R.L.
Rate of transport of spermia in human uterus and tubes
Amer. J. Obstet. Gynec. 47, 407 (1944)

- BUXTON, C.L., SOUTHAM, A.L.
Zit. n. BERGMAN (1959)
- CAMPOS DA PAZ, A.
The crystallization test as a guide to the treatment of
cervical hostility
Fertil. and Steril. 4, 137 (1953)
- CLIFT, A.F.
Observations on certain rheological properties of human
cervical secretion
Proc. Roy. Soc. Med. 39, 1 (1945)
- CLIFT, A.F., GLOVER, F.A., BLAIR, G.W.S.
Rheology of human cervical secretions.
Effects of menstrual cycle and pregnancy
Lancet 1, 1154 (1950)
- COHEN, M.R.
The cervix factor. Its significance in reproductive processes
J. Reprod. Med. 3, 133 (1969)
- COHEN, M.R., STEIN, I.F., KAYE, B.N.
Spinnbarkeit: A characteristic of cervical mucus
Significance at ovulation time
Fertil. and Steril. 3, 201 (1952)
- DAVAJAN, V., KHARMA, K., NAKAMURA, R.M.
A systematic method of diagnosing and treating the cervical
factor
J. Reprod. Med. 3, 135 (1969)
- DAVAJAN, V., KUNITAKE, G.M.
Fractional in-vivo and in-vitro examination of postcoital
cervical mucus in the human
Fertil. and Steril. 20, 197 (1969a)
- DAVAJAN, V., NAKAMURA, R.M., KHARMA, K.
Spermatozoan transport in cervical mucus
Obstet. Gynec. Survey 25, 1 (1970)
- DAVAJAN, V., NAKAMURA, R.M., MISHELL, D.R.
A simplified technique for evaluation of the biophysical
properties of cervical mucus
Amer. J. Obstet. Gynec. 109, 1042 (1971)
- DICKINSON, R.L., BRYANT, L.S.
Control of conception
Williams & Wilkins, Baltimore 1932
- DJURISIC, S.
Untersuchungen der Praekristallisationsphase im Cervicalsekret
mittels Dilution
Gynaecologia (Basel) 147, 65 (1959)

- DÖRING, G.K.
Untersuchung des Zervixschleims
In: KASER, O., FRIEDBERG, V. OBER, K.G., THOMSEN, K., ZANDER, J.
Gynaekologie und Geburtshilfe, Band I
Gg. Thieme, Stuttgart 1969
- DONNÉ
Zit. n. GRIMAUX de CAUX, G., SAINT-ANGE, G.J.M.
Physiologie de l'espèce
Etablissements encyclographiques, Brüssel 1837
- ELSTEIN, M., DAUNTER, B.
Trace elements in cervical mucus
In: Cervical mucus in human reproduction. ELSTEIN, M.,
MOGHISSI, K.S., BORTH, R., Hrsg. WHO Colloquium Geneva, 1972
Scriptor, Copenhagen 1973
- ELSTEIN, M.
Ultrastructure of cervical mucus
The J. of Obstet. and Gynaecol. of the Brit.Comm. 78, 180 (1971)
- ERBRING, H.
Zit. n. CLIFT, A.F. (1945)
- FORMAN, I.
Cervical mucus arborization
Aid in ovulation timing
Obstet. and Gynec. 8, 287 (1956)
- GESENIUS, S.
Eine quantitative Methode zur Testung des Zervixfaktors,
insbesondere bei Ovulationshemmern
Z. ärztl. Fortbild. 56, 45 (1967)
- GIBBONS, R.A.
Chemical properties of two mucoids from bovine cervical mucin
Biochem. J. 73, 209 (1959)
- GIBBONS, R.A.
On polydispersity
Nature 200, 665 (1963a)
- GIBBONS, R.A.
The function of the cervix
J. Reprod. Med. 3, 126 (1969)
- GIBBONS, R.A., GLOVER, F.A.
The physicochemical properties of two mucoids from bovine
cervical mucin
Biochem. J. 73, 217 (1959a)
- GIBBONS, R.A., ROBERTS, G.P.
Some aspects of the structure of macromolecular constituents
of epithelial mucus
Ann. N. Y. Acad. Sci. 106, 218 (1963)

- GIBBONS, R.A., MATTNER, P.
Some aspects of the chemistry of cervical mucus
Excerpta Medica (congress (congress series) 133, 695 (1967)
- GRANT, A.
Cervical hostility
Fertil. and Steril. 9, 321 (1958)
- GRUBER, M.
Untersuchungsergebnisse bei 106 Fällen mit primärer Sterilität
Dissertation, Zürich 1972
- HAFEZ, E.S.E.
Uterin cervix
Science 16, 334 (1969a)
- HAFEZ, E.S.E.
The cervix in relation to fertility and infertility
J. Reprod. Med. 3, 129 (1969)
- HELBING, W.
Die Reaktion des Zervixsekretes
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 581 (1958)
- HELLER, L.
Die Bedeutung des Rhodan im Cervixschleim für die Sterilität
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 579 (1958)
- HERZBERG, M., JÖEL, C.A., KATCHALSKY, A.
The cyclic variation of sodium chloride content in the mucus
of the cervix uteri
Fertil. and Steril. 15, 684 (1964)
- HUHNER, M.
Sterility in the male and female and its treatment
Robman, New York 1913
- IGRASHI, M.
Studies on the cyclic changes in human cervical mucus as well
as its crystallization phenomenon
J. Japan. Obstet. Gynec. Soc. 1 (2), 194 (1954)
- JOEL, HERZBERG, M., KACIR, A.
Détermination du chlorure de sodium dans le glaire cervicale
In: Les fonctions du col utérin
Masson, Paris 1964
- JOHN, M.F., DEVI, S.
Diagnosis of ovulation and determination of time of ovulation
by ferncrystallization-test of cervical mucus
J. of the Indian Med. Assoc. 35, 206 (1960)
- KAISER, R.
Hormonale Behandlung von Zyklusstörungen
Gg. Thieme, Stuttgart 1970

- KATSH, S., KATSH, G.
Perspectives in immunological control of reproduction
Pacific Med. Surg. 73, 28 (1965) Suppl. 1A
- v. KAULLA, K.N., AIKAWA, J.K., BRUNS, P.D., WIKLE, W.T.
Secretory function of the human uterine cervix. Studies with radioisotopes
Fertil. and Steril. 8, 444 (1957)
- v. KESSERÜ, E., MÜHE, B.
In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Spermienpenetration bei zervikalbedingter Sterilität
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32, 860 (1972)
- KÜHNELT, H.J.
Der zervikale Faktor in der Sterilität
Geburtsh. u. Frauenheilk. 16, 651 (1956)
- LAMAR, J.K., SHETTLES, L.B., DELFS, E.
Cyclic penetrability of human cervical mucus to spermatozoa in vitro
Amer. J. Physiol. 129, 234 (1940)
- LEWIS, R.J.R.
The use of the fern test for infertility
Med. J. Austr. 1, 105 (1955)
- MACLEOD, J.
The effect of glycolysis inhibitors and of certain substrates in the metabolism and motility of human spermatozoa
Amer. J. Physiol. 132, 193 (1941)
- MARCUS, S.L.
The cervical factor in infertility
J. Reprod. Med. 3, 138 (1969)
- MARCUS, S.L., MARCUS, C.C.
Review: Cervical mucus and its relation to infertility
Obstet. Gynec. Survey 18, 749 (1963)
- MASSON, P.L.
Carbohydrate component of cervical mucus
In: Cervical mucus in human reproduction. ELSTEIN, M., MOGHISSI, K.S., BORTH, R., Hrsg. WHO Colloquium Geneva 1972
Scriptor, Copenhagen 1973
- MAXFIELD, M.
Urinary mucopolysaccharides and calculi
Ann. Rev. Med. 14, 99 (1963)
- MILLER, E.G., KURZROK, R.
Biochemical studies of human semen
III. Factors affecting migration of sperm through the cervix
Amer. J. Obstet. Gynec. 24, 19 (1932)
- MOENCH, G.L.
Variations of the solubility of the cervical mucus in relation to the menstrual cycle
J. Lab. and Clin. Med. 19, 358 (1934)

- MOGHISSI, K.S.
Cervical factor in infertility
J. Reprod. Med. 3, 142 (1969)
- MOGHISSI, K.S.
Cyclic changes of cervical mucus in normal and progestintreated women
Fertil. and Steril. 17, 663 (1966)
- MOGHISSI, K.S.
Cyclic changes of cervical mucus proteins
Excerpta Medica (congress series) 133, 723 (1967)
- MOGHISSI, K.S. NEUHAUS, O.W.
Composition and properties of human cervical mucus
Amer. J. Obstet. and Gynec. 83, 149 (1962)
- MOGHISSI, K., NEUHAUS, O.W., STEVENSON, C.S.
Composition and properties of human cervical mucus
I. Electrophoretic separation and identification of proteins
J. clin. Invest. 39, 1358 (1960)
- MOGHISSI, K.S., SYNER, F.N.
Studies on human cervical mucus: Mucoids and their relation to sperm penetration
Fertil. and Steril. 21, 234 (1970)
- MORICARD, M.R., MORICARD, F., VASSY, S.
Zit. n. ODEBLAD (1959)
- MÜLLER, D.
Der Einfluß der Steroidhormone auf das Säuremilieu in der Scheide des Weibes
Zbl. Gynaek. 83, 893 (1961)
- MÜLLER, D.
Die pH-Werte von Zervix und Vagina in ihrer Beziehung zur Ovarialfunktion und Konzeption
Z. Gebh. Gynäk. 155, 272 (1960)
- NELSON, L.
ATP - An energy source for sperm motility
Biol. Bull. 115, 326 (1958)
- NEUHAUS, O.W., MOGHISSI, K.S.
Composition and properties of human cervical mucus
III. A preliminary study of the mucoid component
Fertil. and Steril. 13, 550 (1962)
- NICHOLSON, R.
Vitality of spermatozoa in the endocervical canal
Fertil. and Steril. 16, 758 (1965)
- ODEBLAD, E.
Biophysical techniques of assessing cervical mucus and microstructure of cervical epithelium
In: Cervical mucus in human reproduction. ELSTEIN, M.
MOGHISSI, K.S., BORTH, R. Hrsg. WHO Colloquium Geneva, 1972
Scriptor, Kopenhagen 1973

- ODEBLAD, E.
Biophysics of the cervical mucus
Excerpta Medica (congress series) 133, 693 (1967)
- ODEBLAD, E.
Micro-NMR in high permanent magnetic fields
Acta obstet. gynec. scand. 45, Suppl. 2, 12 (1966)
- ODEBLAD, E.
The functional structure of human cervical mucus
Acta obstet. gynec. scand. 47, Suppl. 1, 57 (1968)
- ODEBLAD, E.
The physics of the cervical mucus
Acta obstet. gynec. scand. 38, Suppl. 1, 44 (1959)
- ODEBLAD, E., ROSENBERG, B.
A low viscosity component in human uterine endocervical contents
Acta obstet. gynec. scand. 47, 345 (1968a)
- PALMER, R.
Zit. n. BERGMAN (1959)
- PALMER, R., MICHON-ADJONBEL, P.
Note sur le pH à l'orifice cervical
Bull. Soc. Obstet. Gynec. Paris 27, 416 (1938)
- PAPANICOLAOU, G.N.
A general survey of the vaginal smear and its use in research and diagnosis
Amer. J. Obstet. Gynec. 51, 316 (1946)
- PARISH, W.E., CARRON-BROWN, J.A., RICHARDS, C.B.
The detection of antibodies to spermatozoa and to blood group antigens in cervical mucus
J. Reprod. Fertil. 13, 469 (1967)
- PEDERSON, D.P., POMMERENKE, W.T.
Amino acids in cervical mucus
Fertil. and Steril. 1, 527 (1950)
- PERLOFF, W.H., STEINBERGER, E.
In-vitro penetration of cervical mucus by spermatozoa
Fertil. and Steril. 14, 231 (1963)
- PERLOFF, W.H., STEINBERGER, E.
In-vivo survival of spermatozoa in cervical mucus
Amer. J. Obstet. Gynec. 88, 439 (1964)
- POMMERENKE, W.T.
Cyclic changes in the physical and chemical properties of cervical mucus
Amer. J. Obstet. Gynec. 52, 1023 (1946)
- POMMERENKE, W.T., VILGIVER, E.
The effect of the administration of estrogens upon the production of cervical mucus in castrated women
J. clin. Endocr. 6, 99 (1946a)

- POMMERENKE, W.T., VIERGIVER, E.
Relationship between cervical mucus and basal temperature cycles
Amer. J. Obstet. Gynec. 54, 676 (1947)
- FYE, M.A.
Valeur et intérêt de l'examen microscopique de la glaire cervicale: Samambaia-test
Compt. rend. Soc. franc. gynec. 23, 49 (1953)
- RAUSCHER, H.
Die Ermittlung der präovulatorischen Phase durch die Simultan-
untersuchung von Vaginalabstrich (Smear) und Zervix
Geburtsh. u. Frauenheilk. 16, 890 (1956)
- ROLAND, M.
A simple test for the determination of ovulation, estrogen
activity, and early pregnancy using the cervical mucus
secretion
A preliminary report
Amer. J. Obstet. Gynec. 63, 81 (1952)
- ROLAND, M.
Comments on the cervical factor in infertility
J. Reprod. Med. 3, 144 (1969)
- ROTHSCHILD, LORD
Anaerobic heat production of bull spermatozoa
II. The effect of changes in the colligative and other
properties of the suspending medium
Proc. Roy. Soc. Med. 151, 1 (1959)
- ROTHSCHILD, LORD
The movements of spermatozoa
In: Mammalian germ cells, Ciba Found. Symposium, Edt. by
G.E.W.
WOLSTENHOLME, M.P. CAMERON and J.S. FREEMAN
Churchill, London 1953
- RYDBERG, E.
Observations on the crystallization of the cervical mucus
Acta obstet. gynec. scand. 28, 172 (1949)
- SÉGUY, J., SIMONNET, H.
Recherche de signes directs d'ovulation chez la femme
Gynéc. et obstét. 28, 657 (1933)
- SÉGUY, J., VIMEUX, J.
Contribution à l'étude des stérilités inexpliquées: Étude de
l'ascension des spermatozoïdes dans les voies génitales
basses de la femme
Gynéc. et Obstét. 27, 346 (1933a)
- SHETLES, I.B.
Cervix factor
J. Reprod. Med. 3, 147 (1969)

- SHETTLES, L.B.
The polysaccharide composition of human cervical mucus
Fertil. and Steril. 2, 361 (1951)
- SHETTLES, L.B., GUTTMACHER, A.F.
Normal and abnormal variations in human cervical mucus
Amer. J. Physiol. 129, 462 (1940)
- SIMS, J.M.
Illustrations of the value of the microscope in the
treatment of the sterile condition
Brit. Med. J. 2, 465 (1868)
- SCHOCKAERT und DELRUE
Zit. n. SEGUY (1933a)
- SCHREINER, W.E.
Ovar. In: Klinische Pathophysiologie,
Hrsg. SIEGENTHALER, W.
Gg. Thieme, Stuttgart 1973
- SCHUMACHER, G.F.B.
Soluble proteins in cervical secretions
In: SHERMAN, A.I., Ed.: Pathways to conception. The role
of the cervix and the oviduct in reproduction.
Charles C. Thomas, Springfield 1971
- SCHUMACHER, G.F.B.
Biochemical and biophysical properties of cervical mucus in
different hormonal states
Advances in the Biosciences 4, Schering Symposium on
Mechanisms Involved in Conception, Berlin 1969
Pergamon Press, Oxford New York, 1969
- SCHUMACHER, G.F.B.
Biochemistry of cervical mucus
Fertil. and Steril. 21, 697 (1970)
- SCHUMACHER, G.F.B.
Protein analysis of secretions of the female genital tract
J. Reprod. Med. 1, 61 (1968)
- SCHUMACHER, G.F.B.
Soluble proteins of human cervical mucus
In: Cervical mucus in human reproduction. ELSTEIN, M.,
MOGHISSI, K.S., BORTH, R., Hrsg. WHO Colloquium Geneva, 1972
Scriptor, Kopenhagen 1973
- SCHUMACHER, G.F.B., STRAUSS, E.K., WIED, G.L.
Serum proteins in cervical mucus
Amer. J. Obstet. Gynec. 91, 1035 (1965)
- STEINBERG, W.
Cervical aspects in sterility and infertility
Fertil. and Steril. 6, 169 (1955)

- STERN, A.
Arborization of the cervical mucus: Its assessment by the fern test
J. Int. Coll. Surg. 33, 163 (1960)
- STEVENSON, C.S.
Cervical mucus in infertile women
Prognostic value of findings at first examination
Fertil. and Steril. 9, 407 (1958)
- TRAPL, J.
Neue Anschauungen über den Ei- und Samentransport in den inneren Geschlechtsteilen der Frau
Zbl. Gynäk. 67, 547 (1943)
- VIERGIVER, E., POMMERENKE, W.T.
Measurement of the cyclic variations in the quantity of cervical mucus and its correlation with basal temperature
Amer. J. Obstet. Gynec. 48, 321 (1944)
- VIERGIVER, E., POMMERENKE, W.T.
Cyclic variations in the viscosity of cervical mucus and its correlation with amount of secretion and basal temperature
Amer. J. Obstet. Gynec. 51, 192 (1946)
- VIERGIVER, E., POMMERENKE, W.T.
The determination of reducing substances in human cervical mucus
Amer. J. Obstet. Gynec. 54, 459 (1947)
- WERNER, I.
The chemistry of cervical mucus
Acta obstet. gynec. scand. 38, Suppl. 1, 39 (1959)
- ZACHARIAE, F.
Autoradiographic (^{35}S) and histochemical studies of sulphomucopolysaccharides in the rabbit uterus, oviducts and vagina
Variations under hormonal influence
Acta endocrin. 29, 118 (1958)
- ZANARTU, J.
Effect of natural and synthetic sex steroids in cervical mucus, penetration and ascent of spermatozoa
Excerpta Medica (congress series) 133, 704 (1967)
- ZONDEK, B.
Cervical mucus arborization as an aid in diagnosis
Progress in Gynecology, Vol. III
Grune & Stratton, New York 1957
- ZONDEK, B.
Functional significance of the cervical mucus
Int. J. Fertil. 1, 225 (1956)

- ZONDEK, B., FORMAN, I., COOPER, K.L.
Placental insufficiency
Cervical mucus arborization as aid in diagnosis
Fertil. and Steril. 6, 523 (1955)
- ZONDEK, B., ROZIN, S.
Cervical mucus arborization
Its use in the determination of corpus luteum function
Obstet. and Gynec. 3, 463 (1954)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr.med. F.Zimmer, Chefarzt der Gynäkologischen Abteilung des Städt.Krankenhauses München-Pasing herzlich danken für die Überlassung des Themas und die freundlich gewährte Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr.med. R. Goebel von der I. Universitäts-Frauenklinik München, der mir seine vielseitigen Erfahrungen besonders auf dem Gebiet der Sterilitätsbehandlung jederzeit gerne zur Verfügung stellte.

L e b e n s l a u f

Ich, Werner Alfons H o f m i l l e r , wurde am 14.5.1950 als zweiter Sohn des kaufmännischen Abteilungsleiters Alfons Hofmiller und seiner Gattin Rita geb. Anzengruber, in Göggingen-nun-Augsburg geboren. Nach vierjährigem Volksschulunterricht besuchte ich ab 1960 das Realgymnasium in Augsburg, wo ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Medizin und bestand dort im Wintersemester 1971/72 die Ärztliche Vorprüfung.

Nach 11-semesterigem Studium legte ich im Juni 1975 die Ärztliche Prüfung ab und bin seit 1. Juli 1975 als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Wertingen tätig.



